

Faculté de Médecine de Paris

Année 1931

N° 402

Travail de la Clinique des Maladies infectieuses

Professeur : M. P. TEISSIER

(Hôpital Claude-Bernard)

THESE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme de l'Université de Paris)

PAR

Julio CALATAYUD G.

*Ancien élève de l'Institut Pasteur
Sérologiste diplômé*

né à Cochabamba (Bolivie) le 24 mai 1902

Comment envisager actuellement

**Le Problème Thérapeutique
de la Méningite Cérébro-Spinale**

Président de Thèse : M. le Professeur ACHARD

LES ÉDITIONS VÉGA

43, rue Madame, 43

PARIS

1931

Faculté de Médecine de Paris

Année 1931

N°

Travail de la Clinique des Maladies infectieuses

Professeur : M. P. TEISSIER

(Hôpital Claude-Bernard)

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme de l'Université de Paris)

PAR

Julio CALATAYUD G.

Ancien élève de l'Institut Pasteur

Sérologiste diplômé

Comment envisager actuellement

**Le Problème Thérapeutique
de la Méningite Cérébro-Spinale**

Président de Thèse : M. le Professeur ACHARD

LES ÉDITIONS VEGA

43, rue Madame, 43

PARIS

1931



LE DOYEN. M. BALTHAZARD

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	GRÉGOIRE.
Physiologie	BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.....	CLERC.
Pathologie chirurgicale.....	LENORMANT.
Anatomie pathologique.....	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée.....	RATHERY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	MAURICE VILLARET.

Clinique médicale.....	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	TEISSIER.
	DELBET.
Clinique chirurgicale.....	CUNÉO.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique.....	TERRIEN.
Clinique urologique.....	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements.....	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.....	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBRÉDANNE
Clinique thérapeutique médicale.....	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.....	SERGENT.
Clinique de la tuberculose.....	Léon BERNARD.
Professeur sans chaire.....	MAUCLAIRE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE ..	Neurologie et Psychiatrie.
CHAILLEY-BERT .	Physiologie.
AUBERTIN	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri).	Pathologie médicale.
SANNIÉ.....	Chimie biologique.
BROCQ	Pathologie chirurgicale.
BRULÉ	Pathologie médicale.
CADENAT	Pathologie chirurgicale.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHABROL	Pathologie médicale.
CHEVALLIER ...	Pathologie médicale.
DE GAUDART D'ALLAINES.....	Pathologie chirurgicale.
DOGNON	Physique.
DONZELOT	Pathologie médicale.
ECALLE	Obstétrique.
FEY	Urologie.
GARNIER	Pathologie expérimentale.
GASTINEL	Bactériologie.
GATILLIER	Pathologie chirurgicale.
GIROUD	Histologie.
HARVIER	Pathologie médicale.
HOVELACQUE ...	Anatomie.
HUTINEL	Pathologie médicale.
JOANNON	Hygiène.
JOYEUX	Parasitologie.

MM.

LABBÉ (Henri) ..	Chimie biologique.
LAROCHE (Guy).	Pathologie médicale.
LEMAITRE	Oto-rhino-laryngologie.
HUGUENIN	Anatomie pathologique.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LÉVY-VALENSI ..	Neuro-psychiatrie.
LIAN	Pathologie médicale.
HAZARD	Pharmacologie.
MILLOT	Histologie.
MONDOR	Pathologie chirurgicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET ..	Pathologie chirurgicale.
MOURE	Pathologie chirurgicale.
MULON	Histologie.
OBERLING	Anatomie pathologique.
OLIVIER	Anatomie.
PIÉDELÈVRE ..	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
QUÉNU	Pathologie chirurgicale.
RICHET	Physiologie.
SÉZARY	Dermatologie et syphiligraphie.
VALLERY - RADOT	
(Pasteur)	Pathologie médicale.
VAUDESCAL	Obstétrique.
VELTER	Ophthalmologie.
VERNE	Histologie.
VIGNES	Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le Service des Examens

MM.

BUSQUET	Pharmacologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.
LEQUEUX	Obstétrique.

MM.

NEVEU - LEMAIRE	Parasitologie.
RETTERER	Histologie.
ZIMMERN	Physique.

LEROUX..... Anatomie pathologique

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE-ANNEXE à titre permanent

M.M.		M.M.	
ABRAMI	} Clinique médicale.	CHEVASSU	} Clinique chirurgicale. (suite)
CHIRAY		HEITZ-BOYER ..	
DEBRE		MATHIEU	
DUVOIR		MOCQUOT	
FIESSINGER		PROUST	
LAINEL- LAVASTINE		SCHWARTZ	
BASSET	Clinique chirurgicale.	LE LORIER....	} Clinique obstétricale.
		LEVY-SOIAL ...	
		METZGER.....	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire	}	Chargé du cours de chirurgie orthopédi- que chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infir- mes adultes.
FREY		Stomatologie.
CHAILLEY-BERT, agrégé.....		Education physique.
LEDoux-LEBARD		Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ		Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MA MAMAN

A LA MÉMOIRE DE MON FRÈRE FELIPE

A MON PÈRE

A MA SOEUR

A MON FRÈRE

avec toute mon affection.

MEIS ET AMICIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR CH. ACHARD

Professeur de Clinique Médicale à la Faculté de Paris

Membre de l'Institut

Secrétaire perpétuel de l'Académie de Médecine

Commandeur de la Légion d'Honneur

Hommage de respectueuse reconnaissance pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant la Présidence de cette Thèse.

A NOTRE MAITRE M. J.-A. CHAVANY

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris,
Ancien Chef de Clinique Médicale à la Faculté,
Médecin de l'Institut Municipal d'Electro-Radiologie,

*qui nous a donné l'idée de ce
travail, fourni les éléments et
prodigué les plus précieux con-
seils. Hommage de notre recon-
naissance et de notre respectueux
attachement.*

A NOTRE MAITRE M. SIGISMOND BLOCH

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris,
Ancien Chef de Clinique Médicale à la Faculté,
Licencié ès-Sciences,

*notre premier Maître en Méde-
cine et notre grand Ami. Hom-
mage de notre gratitude et de
notre respectueuse amitié.*

A M. BOUVRAIN

Docteur ès-Sciences Naturelles,
Préparateur à la Faculté des Sciences de Paris.

A M. DE GAUDART D'ALLAINES

Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine,
Chirurgien des Hôpitaux de Paris.

A M. WELTI

Ancien Prosecteur à la Faculté,
Ancien Chef de Clinique chirurgicale,

*auprès de qui nous avons toujours
trouvé l'accueil le plus
amical.*

A NOS MAITRES L. BROUET ET R. WALLICH

Anciens Chefs de Clinique.

A NOS MAITRES ET AMIS M. FREDET ET J. CAROLI

Anciens Internes des Hôpitaux de Paris,

*qui nous ont toujours témoigné
la plus grande bienveillance.*

A NOS MAITRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

A NOS MAITRES DES HOPITAUX DE PARIS

- 1922-23. — LE PROF. H. HARTMANN (Cl. Chirurg.).
LE PROF. A. GILBERT (Cl. Méd.) (*in memoriam*).
- 1923-24. — M. PARMENTIER, Médecin de l'Hôtel-Dieu.
M. BAUMGARTNER, Chirurgien de La Charité.
- 1924-25. — LE PROF. NOBÉCOURT (Cl. de Méd. Infant.).
LE PROF. AGRÉGÉ P. RIBIERRE (Cl. Méd.) (*in memoriam*).
- 1925-26. — M. MILIAN (Cl. dermat. et syphiligr.).
LE PROF. GUILLAIN (Cl. Neurolog.).
LE PROF. AGRÉGÉ LE LORIER (Cl. Obstétr.).
LE PROF. TEISSIER (Cl. des Mal. Infect.).
- 1926-27. — LE PROF. CLAUDE (Cl. Psychiatrique).
LE PROF. SÉBILEAU (Cl. O-R-L.).
LE PROF. TERRIEN (Cl. Ophtalmo.).
LE PROF. LEGUEU (Cl. Urologique).

A NOS EXCELLENTS CHIEFS DE LABORATOIRE

1928. — Octobre-Décembre : Laboratoire de l'Hôpital Pasteur.
1929. — LES D^{rs} DUMAS ET LEGROUX, à l'Institut Pasteur.
1930. — LE D^r DEMANCHE, à l'Ecole de Sérologie.

AVANT-PROPOS

De fréquents insuccès de la sérothérapie spécifique anti-méningococcique ayant été signalés par les cliniciens, surtout depuis l'après-guerre, de nombreuses conduites thérapeutiques ont été préconisées.

Nous nous proposons, dans ce travail, après avoir fait l'historique bref de la sérothérapie classique et résumé les directives qui président à sa mise en œuvre, de relever les causes principales qui sont à la base de ses échecs ; de faire, ensuite, un exposé de deux des méthodes dites « adjuvantes » : l'endoprotéinothérapie et la chimiothérapie intra-rachidiennes par les dérivés du jaune d'acridine. Ces deux modalités thérapeutiques ont été mises en pratique à la Clinique des Maladies Infectieuses de l'Hôpital Claude-Bernard, dans le service de notre maître, P. Teissier, par ses collaborateurs, MM. Reilly et Luton, la première ; et M. Chavany, chef de clinique, la dernière.

Nous rapportons à la base de nos conclusions, une série de douze observations de méningite cérébro-spinale, traitées par la sérothérapie ou la chimiothérapie, seules, les unes ; par la sérothérapie associée à l'endoprotéinothérapie, les autres ; enfin, par les trois méthodes, successivement, les dernières.

La plupart de ces observations ont été recueillies dans le service du Professeur Teissier. Nous remercions très vivement notre maître, M. Chavany, d'avoir bien voulu nous les confier, ainsi que de nous avoir autorisé à faire état des travaux personnels qu'il a consacrés à cette question.

PREMIÈRE PARTIE

DE LA SÉROTHÉRAPIE

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE. — En 1906, vingt ans après la découverte de Weichselbaum, Flexner réussit, le premier, à immuniser des chevaux et à obtenir un sérum actif. A la même époque, plusieurs auteurs en Allemagne : Kolle, Wassermann, Ruppel et d'autres encore, Markl en Autriche, font connaître les résultats des recherches poursuivies dans le même but. L'année suivante, en 1907, M. Dopter, en France, prépare un sérum anti-méningococcique qui peut être efficacement appliqué pendant l'épidémie de 1908.

Depuis lors et jusqu'à la fin de la guerre, aussi bien en France qu'à l'étranger, tous les cliniciens publient des statistiques très encourageantes et la sérothérapie anti-méningococcique devient une méthode classique de traitement ; la mortalité baisse de plus de 75 p. 100.

M. P. Teissier publie les résultats obtenus à l'hôpital Claude-Bernard où la mortalité, de 80 p. 100 avant la sérothérapie, est tombée à 20 p. 100 et même au-dessous. M. Dopter signalait déjà, en 1912, sur 882 cas de méningite cérébro-spinale traités par le sérum qu'il préparait à l'Institut Pasteur, 129 décès seulement, soit une léthalité brute de 14,5 p. 100.

L'efficacité du sérum ne pouvait mieux être démontrée et ses brillants résultats le font classer en deuxième

lieu, immédiatement après le sérum antidiphtérique (sérum antitoxique, celui-ci).

Cependant, dès 1911, M. Dopter attire l'attention sur l'inefficacité totale du nouveau sérum dans certains cas de méningite ou de méningococcie et cette constatation va de pair avec des modifications biologiques importantes que subissent les diplocoques isolés par culture.

En effet, dans un petit nombre de cas, à ce moment là, on individualise un nouveau groupe de « para-méningocoques ». Dopter et Pauron reconnaissent trois variétés : α , β , γ .

A partir de 1915, en Angleterre, la fréquence de ces méningites à para-méningocoques devient de plus en plus grande et les auteurs anglais classent en quatre groupes I, II, III, IV, les agents microbiens responsables.

En 1916-1917, MM. M. Nicolle, Debains, Jouan et M. Netter, font des constatations analogues en France et, réussissant à préparer des sérums spécifiques correspondant à chacun des groupes isolés, ils substituent à la sérothérapie antiméningococcique monovalente primitive, l'emploi d'un sérum polyvalent, d'abord, et de sérums monovalents, rigoureusement spécifiques ensuite.

Cette nouvelle conduite thérapeutique permet d'enregistrer de nouveaux succès. Pourtant, chaque fois que la variété B ou II de méningocoques est en cause, l'efficacité de la sérothérapie spécifique paraît encore faire défaut.

Les cas se multiplient. La fréquence et la virulence du méningocoque B. deviennent de plus en plus grandes ; après l'anti-B, ce sont les autres variétés de sérum qui se révèlent inefficaces.

La question de la thérapeutique des méningococcies est mise à l'étude au Congrès Français de Médecine, tenu à Bordeaux en 1923. M. Dopter fait un remarquable rapport sur la sérothérapie ; il précise les règles qui doivent présider à sa mise en œuvre et insiste sur les causes qui, indépendamment de l'efficacité admise du sérum, peuvent la mettre en échec.

Cependant, en juin 1925, M. P. Teissier, d'après ses constatations à l'hôpital Claude-Bernard, fait remarquer « le retour de la mortalité, aux taux désespérants de la période qui avait précédé toute intervention sérothérapique... et devant un résultat aussi décourageant, il se demande s'il ne faut pas cesser de croire à l'activité du sérum antiméningococcique ».

Même découragement à l'étranger, en Angleterre surtout.

Après de Massary, Netter, Boidin et Weissembach, Dufourt et Sédallian et beaucoup d'autres encore, Courtois-Suffit et Garnier, rapportent en juillet 1926, à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, l'observation d'un « malade atteint de m. c. s. libre, non compliquée, traitée sans résultat par 470 cc. de sérum intrarachidien » et, à cette occasion, ils insistent, à nouveau, sur la fréquence des insuccès de la sérothérapie, même lorsqu'elle a été appliquée suivant les règles classiques.

La question en est là. Nous verrons dans nos conclusions ce qu'il faut en penser actuellement.

CHAPITRE II

PRINCIPES DIRECTEURS DE LA SÉROTHÉRAPIE. — Codifiés dans le Rapport de M. Dopter au Congrès Français de Médecine de 1923, ils sont, aujourd'hui, classiques :

1° Injection, immédiatement après le diagnostic posé, de sérum polyvalent. Identification précise de la variété du germe en cause : « La détermination exacte du germe infectant, en commandant le choix du sérum à employer, devient la base du traitement et la condition essentielle de son succès. » (*Loc. cit.* p. 71) ;

2° Nécessité de porter le sérum au contact même des germes infectants : la voie rachidienne s'impose et suffit dans la majorité des cas. Mais si la méningite se complique d'épendymite et, surtout, si l'on a des raisons de croire qu'il n'y a pas libre communication entre les cavités ventriculo-sous-arachnoïdiennes, l'injection dans les ventricules devient nécessaire et est, seule, capable d'agir ;

3° Emploi des doses élevées et répétées. Ces doses et leur répétition, sont en rapport beaucoup plus avec l'intensité des signes cliniques, qu'avec l'âge des malades, 30 à 40 cc. par jour paraissent être la dose minimum efficace. « Il faut suivre le malade l'aiguille à P. L. à la main et l'œil sur le microscope. » (*Dopter, loc. cit.* p. 88) ;

4° Nécessité, et souvent avantage, d'associer à la voie rachidienne, locale, la voie générale : intra-musculaire ou intra-veineuse.

CHAPITRE III

CAUSES PROBABLES DES INSUCCÈS DE LA SÉROTHÉRAPIE. — Nous allons d'abord envisager celles qui paraissent responsables d'une évolution anormale de l'affection et, ensuite, celles qui sont susceptibles d'expliquer les échecs complets de la sérothérapie, indépendamment de l'efficacité discutée du sérum.

A) — Parmi les premières, le *réensemencement* par de nouveaux méningocoques, d'un liquide céphalo-rachidien, rendu amicrobien par la mise en œuvre de la sérothérapie, paraît expliquer les reprises de la maladie, voire même de véritables rechutes.

Mais alors, la question se pose de savoir d'où viennent les germes qui réensemencent les méninges. MM. Paul Ribierre, Pierre Hébert, Marcel Bloch croyaient à l'existence de « gîtes à méningocoques » situés au voisinage immédiat des méninges. Certains auteurs les localisent aux gaines péri-vasculaires des vaisseaux du névraxe ; les autres, aux espaces lacunaires des toiles choroïdiennes (Péhu, Bonafé) ; enfin, quelques-uns admettent la possibilité de nids microbiens juxta-méningés, dans le rhino-pharynx et même dans l'oreille interne (Netter). Pourtant Luton (Thèse, Paris, 1926), se refuse à admettre la persistance de ces gîtes, chez des sujets soumis à l'injection de doses considérables de sérum à moins de reconnaître que celui-ci est inefficace.

Quelle que soit la provenance des nouveaux germes infectants, les reprises au cours de la m. c. s. sont d'observation fréquente, malgré le traitement appli-

qué. La persistance d'une tachycardie, en l'absence de toute fièvre, permet souvent au clinicien averti de les prévoir.

À côté de ce réensemencement méningé successif, on peut observer, plus rarement il est vrai, *l'ensemencement post-méningitique* du milieu sanguin. Dans ces cas, plus fréquents, d'après Netter, depuis l'ère sérothérapique, on assiste, après la guérison de la localisation méningée, à l'évolution d'une méningococcémie de type variable et de pronostic ordinairement favorable. Il faut songer à la possibilité de ces méningococcies résiduelles, lorsque les ponctions faites à plusieurs niveaux ramènent un liquide clair et lorsque les sujets continuent à faire de la fièvre et à maigrir.

Il faut alors renoncer à la sérothérapie, qui se montre le plus souvent inefficace, et faire appel aux injections intra-musculaires d'endoprotéine et aux injections intra-veineuses de gonacrine, agents thérapeutiques sur lesquels nous reviendrons aux chapitres II et III de la deuxième partie de ce travail.

B) — Quant aux autres causes qui, indépendamment de l'efficacité du sérum, peuvent expliquer les succès complets de la sérothérapie, nous retiendrons avec M. Dopter :

1° *La virulence particulière du germe.* Elle est responsable de ces méningites sévères, s'accompagnant de symptômes septicémiques et toxiques marqués, en rapport avec des localisations extra-méningées du méningocoque et c'est, dans ces cas, que l'on identifie souvent la variété B ou II des auteurs anglais ;

2° *Les associations microbiennes.* Pneumocoques, strepto, staphylo, colibacilles, pseudoméningocoques, viennent combiner leur action pathogène à celle du méningocoque. L'issue fatale est la règle, car la sérothérapie spécifique mise en œuvre est évidemment

insuffisante pour juguler une infection aussi hétérogène ; *a fortiori* si, en même temps que la méningite à méningocoques, évolue une méningite tuberculeuse ;

3° *L'âge des malades.* Après Flexner, Netter et Dopfer, tous les cliniciens ont signalé l'extrême gravité de l'atteinte méningée chez le nourrisson et le jeune enfant. Leurs statistiques accusent une mortalité de 48 à 50 p. 100, même après l'application de la sérothérapie ;

4° *Les tares antérieures.* Ici comme ailleurs, l'état du terrain sur lequel évolue l'affection, est d'une grande importance. Les tares hépatiques, rénales ou nerveuses, une tuberculose antérieure ou en évolution et toute cause de débilitation accusée de l'organisme, sont autant de raisons pour expliquer la faible défense opposée à l'envahissement de l'organisme par le méningocoque, même avec le secours de la sérothérapie ;

5° *Sérothérapie insuffisante ou mal conduite.* C'est dire la nécessité d'employer des doses suffisantes et répétées ; d'adjoindre à la voie rachidienne, la voie intra-musculaire ou intra-veineuse. Il faut songer aussi à la possibilité d'injecter, à tort, chez l'enfant surtout, dans l'espace sous-dural, et non dans la cavité sous-arachnoïdienne ;

6° *Siège des lésions.* Le maximum des lésions méningées peut siéger, non pas dans la région médullaire, mais, comme c'est la règle chez l'adulte, dans la région basilaire, ou au niveau du cortex ou des ventricules.

D'autre part, on peut voir, en plus de l'atteinte méningitique, des abcès à méningocoques dans l'épaisseur même des lobes cérébraux. Loiseleur et Monziols en 1910, Broca et Debré, Nobécourt et Paraf, et d'autres plus tard, Bazy en 1922, ont rapporté des cas de ce genre.

Il est certain que, par leur siège même, ces collections purulentes échappent à l'action du sérum.

7° *Cloisonnement des espaces sous-arachnoïdiens et ventriculo-épendymaires.* Lorsqu'on laisse l'affection évoluer, si la mise en œuvre de la sérothérapie est retardée pour une cause ou une autre, on constate l'organisation de brides conjonctivo-fibreuses au niveau des espaces médullaires ou cérébraux et de la région basilaire, cloisonnant ces espaces en autant de cavités closes où les méningocoques se développent à l'abri de toute action empêchante du sérum injecté par ponction lombaire.

Dans d'autres cas, on assiste à l'évolution d'une épendymite simultanément à la méningite et certains auteurs : Lewkowicz, Cestan, Riser, etc., ont prétendu généraliser le fait et affirment que, dans tous les cas de méningite cérébro-spinale, l'infection des ventricules cérébraux est toujours présente et seule son intensité varie.

Lewkowicz est allé même, en affirmant que les lésions initiales de la m. c. s. se trouvent toujours au niveau des plexus choroïdes et des ventricules, jusqu'à proposer, dès 1914, une nouvelle modalité de la sérothérapie et préconiser l'introduction, d'emblée, par la voie ventriculaire, de l'agent thérapeutique.

Dans tous ces cas, comme lorsque des cloisonnements des espaces épendymo-méningés s'établissent, par l'obturation des orifices qui les font normalement communiquer : « bouchons muqueux », accumulation de leucocytes pyoïdes obturant les trous de Monro, l'aqueduc de Sylvius, les trous de Magendie et Luschka, il est évident que le sérum injecté par voie rachidienne, se trouve bloqué et ne peut exercer son action bactéricide.

Ces blocages constituent une barrière des plus

redoutable, pour mettre en échec la sérothérapie, même correctement instituée. Aussi y a-t-il intérêt à les dépister de la façon la plus précoce. La persistance des signes infectieux : fièvre tachycardie, céphalée ; du délire et des troubles de la vue parfois, alors que les ponctions basses ramènent un liquide de plus en plus clair, avec des polynucléaires intacts ou même remplacés par des lymphocytes, permettra de soupçonner, dès le début, l'existence d'un cloisonnement.

D'ailleurs, une ponction haute, dans la région cervicale ou sous-occipitale, permettra souvent d'affirmer ce diagnostic. L'épreuve manométrique de Queckens-tedt-Stookey fournira, elle aussi, d'intéressants renseignements.

La gravité des conséquences de cette complication, nous paraît justifier de nous arrêter un instant pour envisager *la conduite à tenir en cas de cloisonnement diagnostiqué*.

« Il s'agit alors de déterminer par des ponctions étagées le long de la colonne vertébrale, les régions où les espaces sous-arachnoïdiens ont conservé leur liberté et où le sérum pourra, par conséquent, fuser facilement vers les méninges cérébrales. » (Dopter, *Rap. au Congrès de Méd. de Bordeaux*, p. 101).

C'est la pratique des ponctions et des injections hautes.

Cantas, le premier en 1912, eut recours à la voie cervicale et guérit son malade. En 1915, Ravaut et Kronulitsky et L. Girard, l'année suivante, rapportèrent à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, l'observation de malades guéris par la sérothérapie, grâce à cette technique.

Chartier, Boidin et Weissembach employèrent la voie dorsale avec des résultats thérapeutiques moins

encourageants. Cependant, Dopter et tout récemment de Busscher, en Belgique, citent des cas heureux.

La technique de ces ponctions ne diffère guère de celle employée couramment à la région lombaire classique. Il faut pourtant tenir compte de la direction un peu différente de l'axe des espaces interépineux à ces niveaux, ce qui crée quelques difficultés; surtout dans la région comprise entre la première et la septième vertèbre dorsale.

Quant à la ponction sous-occipitale préconisée par les auteurs américains (Ayer, de Chicago, 1920), elle nous retiendra un peu. La proximité des centres bulbaires impose, en effet, une conduite très précise.

Introduite en France par M. Sicard, nous rapportons sa technique d'après un travail récent de notre maître Chavany (Fig. 1) :

Le sujet est placé en décubitus latéral, le tronc et la tête surélevés par des oreillers, cette dernière inclinée en avant en flexion forcée. C'est sur le milieu de la ligne qui unit la protubérance occipitale externe et l'apophyse épineuse de l'axis que l'on doit enfoncer l'aiguille en la dirigeant d'abord obliquement vers le haut, de façon à *percevoir le contact osseux du bord postérieur du trou occipital* ; ce repère profond découvert, on incline l'aiguille légèrement vers le bas. En cours de cheminement la sensation d'une résistance vaincue se fait nettement sentir à la traversée de la membrane occipitale et presque aussitôt, la dure-mère franchie, le liquide céphalo-rachidien s'écoule. L'aiguille a pénétré de 3 cm. 5 à 4 cm. 5 chez la femme, de 4 cm. 5 à 5 cm. 5 chez l'homme. Il ne faut pas se servir de mandrin et, pour déboucher à chaque instant, utiliser le sérum physiologique.

On s'exagère beaucoup les dangers de cette petite intervention, car l'épaisseur du confluent cérébello-médullaire est à cet endroit de 1 cm. environ, ce qui

constitue une marge plus que suffisante pour ne pas léser les éléments nerveux sous-jacents.

Pour ce qui est de la ponction ventriculaire, elle est indiquée lorsque les manifestations cliniques et les ren-

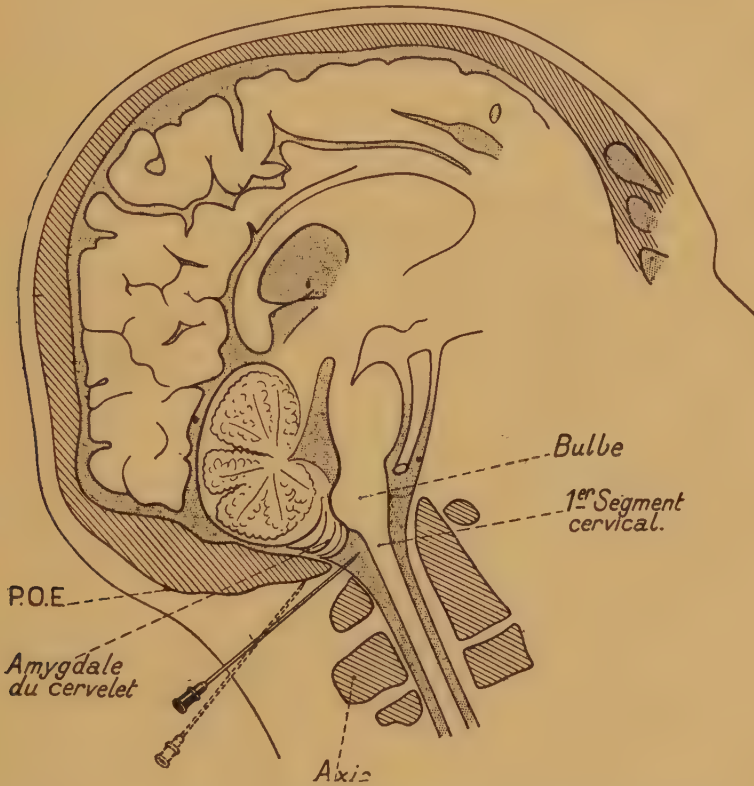


Fig. 1. — COUPE SCHÉMATIQUE DE LA RÉGION SOUS-OCCIPITALE.
(In Teissier-Chavany). — En pointillé : première position à donner à l'aiguille. — En trait pleins : l'aiguille en place.

seignements fournis par les ponctions étagées du canal rachidien, permettent d'affirmer l'évolution d'une localisation encéphalique certaine.

Cushing, Harvey, Sladen, en Amérique, en 1908,

tentèrent, les premiers, l'injection ventriculaire comme voie d'abord thérapeutique dans les méningites. Fischer, en 1910, rapportait un cas heureux. M. Dopter, dans son beau Rapport, mentionne une série d'observations avec des résultats variables.

Chez le nourrisson, il est classique de passer par la fontanelle (Fig. 2) qui n'est pas encore fermée : après les précautions habituelles d'asepsie, ponctionner au niveau de l'angle externe, à 2 cm. 5 de la ligne mé-

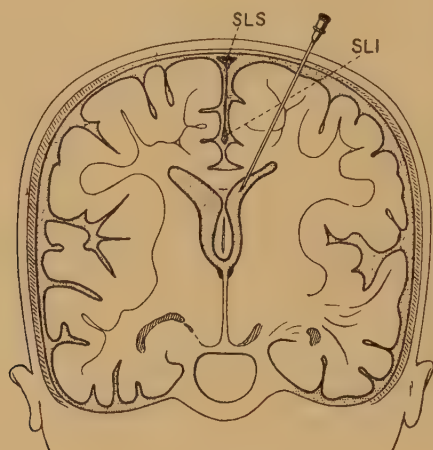


Fig. 2. — SCHÉMA DE LA PONCTION VENTRICULAIRE
CHEZ LE NOURRISSON

(In Teissier-Chavany). — Coupe frontale, passant par les angles externes de la fontanelle antérieure, sur le cerveau d'un nourrisson de 9 mois, préparée au Lab. d'Anatomie de la Faculté grâce à l'obligeance du Prof. Rouvière.

diane, en dirigeant l'aiguille directement en bas et légèrement de dehors en dedans. Enfoncer de 2 à 4 cm. Ne pas modifier la direction de l'aiguille entre la fin de la ponction et le début de l'injection.

Chez l'enfant et l'adulte, quelle que soit la voie d'abord adoptée, il faut une trépanation préalable. La

voie antéro-supérieure ou frontale a été adoptée par la plupart des auteurs ; sa mise en pratique est classique. M. Chavany conseille la voie postérieure et voici la technique qu'il préconise (Fig. 3) :

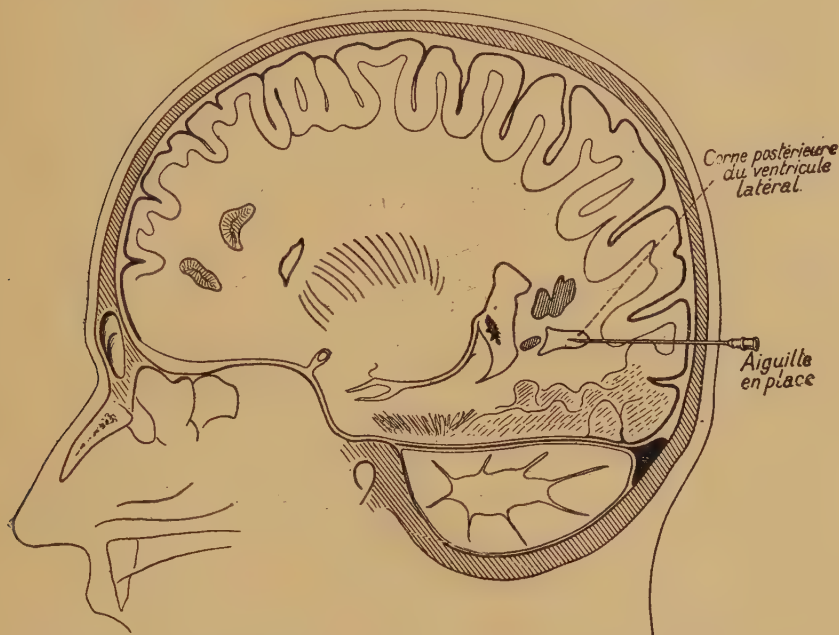


Fig. 3. — SCHÉMA DE LA PONCTION VENTRICULAIRE CHEZ L'ADULTE. (In Teissier-Chavany). — Coupe para-médiane prise au musée d'Anatomie de la Faculté.

« ...Nous conseillons de ponctionner la corne occipitale ; pour cela on pratique un petit orifice de trépanation à 3 cm. de la protubérance occipitale externe sur la bissectrice d'une ligne allant de l'angle que forment la ligne médiane d'une part et la ligne courbe occipitale supérieure, d'autre part. On enfonce l'aiguille parallèlement au plan médian, comme si l'on visait l'arcade orbitaire : le ventricule se trouve à une profondeur variable de 3 à 7 cm. Il faut savoir, d'ailleurs, qu'on ne ponctionne aisément que des ventricules dilatés. »

Enfin, pour être complets, citons une autre conduite possible : c'est le « lavage spino-ventriculaire » pratiqué dès 1910 par Stoddart Barr, véritable drainage actif des cavités ventriculo-médullaires par voie haute et basse combinées.

MM. Bériel, Cazamian, Caussade, Achard, Sicard, Roger et Dambrin, etc., ont mis en pratique cette modalité thérapeutique avec des résultats différents.

Avant d'aborder la deuxième partie de ce travail, nous rapportons les observations de quatre malades atteints de m. c. s. et guéris par la sérothérapie, suivant la méthode classique.

OBSERVATION I. — (Chavany, Vannier et Bonan). — Ch., Algérien de 40 ans, entre le 12 mars 1929 au pavillon 6 de l'Hôpital Claude-Bernard, avec un syndrome méningé très net dont le début remonte au 6 mars. A la suite d'une P. L. faite en ville, qui a ramené un liquide louche, il a reçu 10 cc. de sérum antiméningococcique polyvalent dans le rachis et 60 cc. dans les muscles.

A son entrée, le 12 mars, le malade est couché en chien de fusil, la nuque raide, avec une rachialgie intense. Aucun signe infectieux, sauf quelques vésicules d'herpès labial. T° 37,2.

Au point de vue neurologique, on note du strabisme interne de l'œil droit et un signe de Babinski à droite. La première P. L. faite dans le service, retire un liquide louche, hypertendu. Le culot de centrifugation révèle une formule mixte de polynucléaires et de lymphocytes, la présence de méningocoques typiques. Injection par voie lombaire de 40 cc. de sérum polyvalent et 40 cc. intra-musculaire.

Le 13 mars, la T° atteint 38,5, puis 39,2, malade très abattu, délirant. Le liquide c.r. est toujours louche et contient de fausses membranes. On injecte à deux reprises 20 cc. de sérum polyvalent intra-rachidien et 40 cc. intra-musculaire.

Le 14 mars, la T° atteint 39,6. Le syndrome méningé est

identique. Comme la veille, on injecte en deux fois 40 cc. par voie lombaire.

Le 15 mars, légère chute thermique 38,5, puis réascension à 39,5. Même état. Le laboratoire identifie un *méningocoque B*. Liquide c. r. couleur eau de riz. Injection par voie lombaire de 20 cc. de sérum B. et de 100 cc. intra-musculaire.

Le 16 mars, T° de 39 et 39,6. Les signes cliniques toujours intenses ; absence de fausses membranes dans le liquide retiré par P. L. On décide la *ponction sous-occipitale* qui ramène 15 cc. de liquide sous pression avec des fausses membranes. 15 cc. de sérum B. sont injectés par cette voie. Le soir, les signes méningés s'accroissent, l'état général paraît plus grave. Nouvelle *ponction sous-occipitale* ; soustraction de 15 cc. de l. c. r. qui sont remplacés par 15 cc. de sérum B. Dans la seconde journée, injection de 100 cc. de sérum B. intra-musculaire. La seconde injection sous-occipitale déclenche un état d'agitation, d'ailleurs passager.

Le 17 mars, état stationnaire. Le liquide recueilli par ponction sous-occipitale est moins louche que la veille. Injection par cette voie de 20 cc. de sérum B. Dans l'après-midi, même ponction et injection équivalente. 100 cc. de sérum B. sont injectés dans les muscles ce jour.

Le 18 mars, l'état général est meilleur : 37,8. La raideur du rachis persistant, on pratique une *ponction dorsale* en D 10. Liquide louche. Injection en ce point de 15 cc. de sérum B. La même injection est renouvelée l'après-midi. L'examen du liquide ne montre plus que quelques rares méningocoques. Injections intra-musculaires de 100 cc. de sérum B. Le pouls, ce jour, est à 95.

Le 19 mars, le Kernig s'atténue, la T° persiste à 38,4 avec un pouls à 100. Liquide presque clair à la *ponction dorsale*. Injection en ce point de 20 cc. de sérum B. Dans l'après-midi, aggravation clinique très nette avec ascension de la T° à 39,5. Même ponction et même injection que le matin.

Le 20 mars, T° 38,5, mais aucun changement des signes cliniques. Céphalée plus vive. *Ponction sous-occipitale* qui retire un liquide eau de riz dont l'aspect contraste avec celui

du liquide clair retiré la veille par voie dorsale. Injection sous-occipitale de 10 cc. de sérum B et 50 cc. du même, intra-musculaire. Le soir, chute de la fièvre à 37,8, mais comme le malade est très abattu, nouvelle ponction sous-occipitale avec injection de 5 cc. de sérum B et 100 cc. intra-musculaire dans la journée.

Au laboratoire, pour la première fois, *cultures négatives* du liquideensemencé la veille.

Le 21 mars, la T° est à 38 le matin, 37,3 le soir. On pratique dans la journée deux *ponctions sous-occipitales* qui ramènent un liquide à peu près clair. On injecte par la même voie 15 cc. le matin et 13 cc. de sérum B et, en deux fois dans la journée, 100 cc. intra-musculaire.

Le 22 mars, comme les examens de laboratoire de la veille ont été tout à fait satisfaisants, on cesse la sérothérapie. D'ailleurs, l'état général s'améliore, la céphalée diminue, seule persiste la raideur rachidienne. Le malade est très amaigri et extrêmement fatigué.

Dans les jours qui suivent, l'état général s'améliore. Le malade transpire abondamment et a de la polyurie. L'appétit renaît. La nuque reste raide.

Le 26 mars, il fait, avec une petite poussée thermique, un érythème sérique.

Le 27 mars, avec une ascension thermique à 40°, poussée arthralgique très forte, sans réapparition des phénomènes méningés. Tout rentre dans l'ordre en 48 heures.

Dans les jours qui suivent, la convalescence se poursuit sans incidents. On assiste à la disparition du strabisme et du signe de Babinski. C'est la raideur de la nuque qui persiste le plus longtemps. Le malade sort guéri le 10 avril.

En résumé, m. c. s. sérieuse où l'heureuse intervention des ponctions et injections étagées, nous semble hors de doute.

OBSERVATION II. — Col..., homme de 30 ans, tuberculeux avéré. Entre le 23 juin 1929 à l'Hôpital Claude-Bernard avec un syndrome méningé complet, qu'en raison de ses antécédents on a tout lieu de croire d'origine bacillaire.

Dans la nuit du 21 au 22 juin, le malade a été pris de vomissements et de violente céphalée. Le 22 juin, au matin, la raideur apparaît en même temps que la T° est à 40,6. On pratique une P. L. qui ramène un liquide trouble. Injection de 20 cc. de sérum polyvalent dans le rachis et de 50 cc. sous-cutané. Dans l'après-midi, le malade, très raide, est en proie à un délire intense avec agitation extrême ; il ne reconnaît personne. Devant ce tableau persistant, la famille se décide à le faire hospitaliser.

Le 23 juin, à son entrée, on est frappé par l'intensité des signes d'ordre supérieur : délire, obnubilation intellectuelle, troubles de l'acuité visuelle, et surtout diplopie. Cependant il reconnaît son entourage, ce dont il était incapable la veille. Absence des signes infectieux habituels à la m. c. s. D'emblée, on fait une ponction sous-occipitale ; on retire 40 cc. de l. c. r. purulent (laboratoire : très nombreux germes) qui sont remplacés par autant de sérum polyvalent. En outre, 60 cc. de sérum intra-musculaire.

Le 24 juin, malade calme, mais voit encore double. Ponction sous-occipitale qui retire 20 cc. de l. c. r. moins trouble que la veille et injection par la même voie de 20 cc. de sérum polyvalent ; de plus, 60 cc. intra-musculaire.

Le 25 juin, la température cède légèrement ; l'état général est meilleur ; les signes supérieurs ont disparu ; la vue en particulier, est redevenue normale, mais la raideur rachidienne est toujours aussi intense. Ponction sous-occipitale : liquide très clair. Ponction lombaire : 20 cc. de liquide moins louche que la veille, mais pathologique. Injection par voie lombaire de 20 cc. de sérum polyvalent.

Le 26 juin, la contracture du rachis et de la nuque persiste, la céphalée n'est pas complètement calmée, mais l'état général continue à s'améliorer.

Les jours suivants, état stationnaire.

Le 29 juin, devant la persistance de la céphalée, on pratique une ponction lombaire de contrôle : liquide clair, amicrobien.

La convalescence se passe sans incidents, en particulier sans réveil de l'infection tuberculeuse.

Le malade, guéri, quitte l'hôpital le 18 juillet.

En résumé, m. c. s. chez un tuberculeux pulmonaire. Variété de méningocoque non identifiée. Ponctions hautes et basses discordantes. Suites heureuses, malgré la tuberculose concomittante.

OBSERVATION III. — Bid..., femme de 55 ans, entre à l'Hôpital Claude-Bernard le 31 mars 1929. Début brusque au cours d'un voyage. Etat de torpeur manifeste, raideur du rachis et de la nuque, violente céphalée, vomissements bilieux. De temps à autre, quelques phases convulsives. La P. L. ramène un liquide franchement louche s'écoulant goutte à goutte.

Elle arrive à l'hôpital le 31 mars, deux jours après le début des accidents méningés. Le laboratoire a répondu : polynucléaires altérés, diplocoques extra-cellulaires.

Le 31 mars, à son entrée, état grave voisin du coma : céphalée, délire, alternatives d'agitation et de torpeur. Aucun souvenir de ce qui s'est passé les jours précédents.

Syndrome méningé classique : raideur de la nuque, Kernig. Réflexes tendineux normaux. Pas de signe de Babinski. Inégalité pupillaire.

Température à 39. Pouls 104. T. A. 13-7. Erythème purpurique aux genoux et aux coudes.

Les ponctions lombaire et dorsale ne permettent pas de prélever du l. c. r. Par ponction sous-occipitale, on retire 35 cc. d'un liquide très louche contenant d'abondantes fausses membranes. Injection *in situ* de 35 cc. de sérum polyvalent et de 100 cc. intra-musculaire.

Dans l'après-midi, nouvelle P. L. qui ramène 40 cc. de liquide trouble contenant des méningocoques. Injection de 40 cc. de sérum et de 100 cc. intra-musculaire.

Le 1^{er} avril, état stationnaire. Malade très raide. T° 39. Pouls 100. Respiration 22.

La P. L. retire 40 cc. d'un liquide uniformément rosé, sanguinolent ; il s'agit, vraisemblablement, d'une hémorragie méningée consécutive à l'introduction de sérum dans les espaces sous-arachnoïdiens d'une personne d'un certain âge déjà, ayant occasionné un petit raptus vasculaire. La centrifugation donne, au-dessus du culot, un liquide xanthochromique. Au micro. polynucléaires altérés, quelques rares méningocoques.

Injection intra-rachidienne de 40 cc. de sérum polyvalent et de 60 cc. intra-musculaire.

Le 2 avril, même état. T° 38,2. Pouls 90. La P. L. ramène un liquide rosé, légèrement trouble par transparence. Germes extra-cellulaires ; pourtant culture négative sur gélose-sang.

Injection de 40 cc. intra-rachidien et 60 cc. intra-musculaire.

Le 3 avril, légère amélioration. Même traitement.

Le 4 avril, malade beaucoup plus présente, répond très bien aux questions qu'on lui pose. Mais raideur identique. T° 38,4. Pouls 90. Examen des yeux complètement négatif. Dernier jour du traitement sérothérapique.

Le 5 avril, état stationnaire. P. L. liquide ambré. Pas de sérum, car on met la fièvre sur le compte de la résorption sanguine intra-rachidienne.

Les jours suivants, la température descend lentement. La raideur du rachis persiste très intense.

Le 9 avril, reprise de la fièvre avec éruption sérique.

Dans les jours suivants, l'amélioration se poursuit régulièrement et malgré la raideur et un peu de fièvre qui per-

sistent encore quelque temps, la malade finit par guérir complètement.

En résumé, malade âgée, prise brusquement d'un processus méningé aigu, à forme presque comateuse. Hémorragie méningée au cours du traitement qui retarde la guérison mais ne l'empêche pas.

OBSERVATION IV. — Led..., homme de 19 ans, comptable, entre le 20 mai 1929 pour m. c. s.

La maladie a débuté deux jours auparavant, au cours d'un état de santé parfait, par une violente céphalée et une T° à 38,8. Le lendemain, un peu de raideur de la nuque et du rachis. Une P. L. pratiquée en ville, est suivie d'une injection de 10 cc. de sérum intra-rachidien et 40 cc. sous-cutané.

Le 20 mai, à son entrée, méningite typique. Forme purement spinale sans aucun signe supérieur. T° à 40. Pouls 76. Raideur, céphalée. P. L. liquide louche, polynucléaires ; pas de germes à l'examen direct. Injection de 40 cc. de sérum polyvalent intra-rachidien et 60 cc. sous-cutané.

Le 21 mai, la céphalée a presque complètement disparu, ainsi que la raideur de la nuque et le Kernig. P. L. liquide louche, 50 cc. de sérum intra-rachidien et autant sous-cutané.

Le 22 mai, liquide clair. La T° baisse.

Le 23 mai, la T° remonte. Pas de traitement.

Le 24 mai, réapparition de la céphalée depuis la veille au soir, ainsi que de la raideur. T° à 40. Aucun signe supérieur, en particulier rien aux yeux.

P. L. liquide trouble. Méningocoques à l'examen direct. Injection de 40 cc. intra-rachidien de sérum polyvalent et 50 cc. intra-musculaire.

Les 25, 26, 27, 28, traitement identique. Les méningocoques disparaissent. Le liquide se clarifie. La fièvre baisse progressivement.

Le 29 mai, éruption sérique.

La malade reste raide encore quelques jours, mais s'achemine vers la guérison sans nouveau traitement et sans rechute. Elle sort de l'hôpital le 15 juin.

En résumé, m. c. s. banale, à forme purement spinale, réagissant favorablement à la sérothérapie par voie lombaire.

DEUXIÈME PARTIE

DES « MOYENS ADJUVANTS » DE LA SÉROTHÉRAPIE

Dans son *Rapport complémentaire* au Congrès de Médecine de Bordeaux, M. Boidin déclarait en 1923 :

« Il est des cas cependant où, malgré une technique irréprochable de la sérothérapie, celle-ci se montre impuissante à juguler l'infection... L'irritation méningée produite par le sérum, peut, d'autre part, contre-indiquer la continuation de son emploi par voie rachidienne. Enfin, il est certain que le méningocoque, soit dans les méninges, soit dans le sang, même impressionné par le sérum, résiste parfois à son action. C'est dans ces cas qu'il serait consolant, pour le médecin, de ne pas se sentir désarmé et de posséder d'autres moyens thérapeutiques capables de suppléer une médication déficiente ou d'en parfaire les effets. » (*Loc. cit.* pp. 137-138.)

Nombreux sont les traitements adjuvants préconisés par les différents auteurs. Nous ne nous proposons pas de les passer tous en revue.

Boidin et Weissebach, les premiers en France, utilisent, dès 1915, l'*autobactériothérapie* (vaccinothérapie ?) comme traitement des méningococcies séro-résistantes.

A la même époque, Collins, Rolleston, Warren-Crowe et beaucoup d'autres auteurs anglais, rappor-

tent les résultats encourageants qu'ils ont obtenus par cette méthode.

Depuis lors, le nombre d'observations de méningococcies traitées par auto ou stok-vaccins, en France et à l'étranger, se multiplie rapidement.

Pourtant, les résultats de cette thérapeutique sont inconstants et il est difficile d'en donner les raisons. Les vaccins employés sont de très faible toxicité pour les animaux d'expérience. D'ailleurs, le mode d'action de cette bactériothérapie est malaisé à expliquer. S'agit-il d'une action spécifique ? S'agit-il d'une action humorale, voire de choc ?

De cette incertitude, plusieurs méthodes sont nées : choc sérique et choc anaphylactique, injections intra-veineuses de peptone, de lait, isohémothérapie et enfin endoprotéinothérapie.

C'est de cette dernière méthode, seule, et de la chimiothérapie intra-rachidienne par l'emploi de la gonacrine, que nous ferons état dans ce travail, dont la deuxième partie comprendra donc deux chapitres :

A) — *L'endoprotéinothérapie* par les « endoprotéines » préparées au laboratoire de l'Hôpital Claude-Bernard et étudiées surtout par MM. Reilly et Luton.

B) — *La chimiothérapie intra-rachidienne*, par les dérivés du jaune d'acridine, méthode nouvelle qui nous paraît présenter un très grand intérêt pratique et qui a été appliquée avec succès dans le service du Prof. Teissier, à l'hôpital Claude-Bernard, par notre maître Chavany, chef de clinique.

CHAPITRE PREMIER

De l'endoprotéinothérapie

Dans l'impossibilité d'obtenir la production d'une toxine méningococcique, quel que soit le milieu de culture employé, on a songé à extraire une endo-toxine des corps microbiens.

Gordan affirme le pouvoir toxique du produit obtenu par broiement des méningocoques. Les travaux de Krauss et Doerr, Van Lingelsheim et Leuchs (cités par Luton) viennent confirmer cette constatation. Pourtant, d'autres expérimentateurs, Albrecht et Ghon, ne peuvent déterminer la mort des animaux avec les produits qu'ils obtiennent.

MM. Reilly et Luton, appliquant à la désintégration des corps microbiens, la technique de Besredka et Gordan, obtiennent un produit riche en protéines microbiennes, mais dépourvu de toute toxicité. Leurs premières recherches portent sur sept souches de méningocoques provenant des malades du service du Prof. Teissier. C'est cette substance qu'ils proposent de dénommer *l'endoprotéine méningococcique* et qu'ils appliquent à la thérapeutique des méningococcies, là où la sérothérapie, pourtant bien conduite, s'est montrée inefficace.

Luton, dans sa remarquable thèse (Paris, 1926) fait une étude complète des caractères physico-chimiques et biologiques du nouveau produit, ainsi que de ses applications diagnostiques et thérapeutiques. Il émet des hypothèses très plausibles quant au mécanisme de

son action. Nous rapportons, d'après son travail, le mode de préparation :

Les méningocoques sont cultivés sur gélose-ascite dans des boîtes de Roux, laissées à l'étuve pendant trois jours ; on obtient ainsi une quantité relativement grande de microbes que l'on recueille, dans du sérum physiologique, par râclage ; on isole les méningocoques par centrifugation et on les dessèche ensuite dans le vide pendant 24 heures. Ceux-ci sont alors broyés dans un mortier d'agate avec une quantité déterminée de Na Cl égale à 40 p. 100 du poids des microbes secs recueillis. Il est nécessaire de préconiser le broiement pendant au moins une heure et l'on peut, de temps en temps, sur une lame, se rendre compte du degré de la destruction microbienne ; lorsqu'on a une poudre impalpable, on la reprend par l'eau distillée de façon à obtenir une solution isotonique à 8 p. 1.000. Ce liquide est laissé pendant 24 heures à la glacière et, au bout de ce temps, on enlève les corps microbiens par centrifugation ; on décante le liquide absolument limpide qui surnage et qui contient une grande partie des albumines microbiennes. Il est nécessaire de le conserver, par la suite, à la glacière. Chauffé à 56° pour le stériliser, il devient légèrement opalescent.

Des études expérimentales de Reilly et Luton, nous devons retenir :

- 1° Que la toxicité de l'endoprotéine est nulle ;
- 2° Que l'inoculation intra-rachidienne, chez le lapin, détermine une réaction méningée à polynucléaires, généralisée à tous les segments du névraxe, se propageant dans les ventricules et au niveau des plexus choroïdes et s'infiltrant dans les couches les plus superficielles de la moelle et du cerveau.

L'étude critique des neuf belles observations de m. c. s., traitées par l'endoprotéine, que Luton rapporte dans sa thèse, permet de conclure, que l'action

des injections sous-cutanées et intra-musculaires d'endoprotéine méningococcique est évidente. Elle se manifeste, même dans les cas graves, par une amélioration rapide de l'état général, par une chute de la température, par la disparition des phénomènes encéphaliques. Cependant, ces voies, employées seules, paraissent incapables de déterminer la guérison définitive. L'association de la voie intra-rachidienne devient indispensable.

Les injections intra-rachidiennes d'endoprotéine sont toujours très bien tolérées par l'organisme ; leur action est souvent remarquable : rapidement les méningocoques diminuent et disparaissent du l. c. r., la céphalée devient moins intense, la raideur vertébrale diminue ; mais il apparaît que, pour obtenir un résultat définitif et sans séquelles, la dose injectée doit être suffisante, non seulement pour déterminer cette action locale, mais encore assez importante pour avoir une répercussion générale sur l'organisme et provoquer une élévation thermique notable, précédée de frissons traduisant la production d'un fort ébranlement humoral.

Déterminer la dose optimum efficace, constitue la seule difficulté de la méthode. Elle est, en effet, essentiellement variable avec les sujets. Il faut procéder par tâtonnements ; faire preuve d'une extrême prudence chez les asthmatiques et les urticariens.

Luton conseille, chez l'adulte, « de commencer par une dose variant de 1/2 à 1 cc. ; puis, d'après l'intensité des réactions provoquées, injecter 1 cc. 5 à 2 cc. ou plus. La technique est celle de toute injection intra-rachidienne ; il est utile d'aspirer un peu de l. c. r. dans la seringue, de brasser le mélange et de mettre ensuite le malade en décubitus dorsal, la tête plus basse que le reste du corps. »

Il faut se baser, pour répéter les injections, sur l'évolution clinique de la méningite et sur l'état du liquide

céphalo-rachidien. Sauf exception, esj accer les piqûres tous les 2 ou 3 jours.

Pratiquement, l'endoprotéine semble agir mieux lorsque la méningite évolue depuis quelques jours déjà. Aussi faut-il toujours commencer à la traiter par la sérothérapie, 4 à 5 jours par exemple, puis cesser les injections de sérum 2 ou 3 jours avant de commencer l'endoprotéine. Celle-ci parait, en effet, mieux agir chez les sujets non encore saturés de sérum. L'injection d'endoprotéine dans une autre région du canal rachidien peut, dans une certaine mesure, pallier cet inconvénient.

Il faut, de toute façon, combiner les voies d'introduction rachidienne et intra-musculaire. Nous avons déjà insisté sur les doses à administrer par la voie rachidienne chez l'adulte. Il ne faut pas hésiter à recourir aux fortes doses (2 à 5 cc.) par voie intra-musculaire, si les réactions obtenues ne sont pas suffisantes.

Les doses à employer chez les nourrissons semblent devoir être relativement élevées : 1 cc. et plus par voie intra-rachidienne. Leur tolérance vis-à-vis des protéines étrangères est remarquable. Le nombre des cas traités est encore très restreint, pour permettre de juger définitivement de son efficacité.

Pour ce qui est du mécanisme d'action de l'endoprotéine, les réactions observées à la suite des injections, leur rapidité d'apparition même, le fait que ces réactions sont beaucoup plus intenses chez les instables humoraux : asthmatiques, urticairiens, même avec les petites doses, l'absence de pouvoir bactéricide du sérum des sujets traités, l'existence de rechutes de l'affection ne permettent pas d'admettre qu'il s'agit d'une action biologique par le déclenchement d'un mécanisme d'immunité active ou passive, mais plutôt d'un phénomène physico-chimique de déséquilibre humoral

dans le domaine de la circulation générale et dans les espaces sous-arachnoïdiens.

D'ailleurs, la méthode ne paraît efficace que chez les sujets capables de réagir au choc protéinique. La réaction violente qui suit l'injection et qui peut revêtir un caractère dramatique, est le test fidèle de son efficacité ; son absence ou sa trop faible intensité démontrent son inutilité. C'est souvent le cas chez les nourrissons, les très jeunes enfants et chez certains malades ayant dépassé la cinquantaine, ou encore lorsqu'on est en présence d'un liquide céphalo-rachidien qui, ayant dépassé le stade inflammatoire, s'est transformé en pus franc (Chavany).

Après les observations consignées dans les thèses de Luton et Mme Moret (Paris, 1928), nous rapportons deux cas de m. c. s. traités par l'endoprotéine après sérothérapie :

OBSERVATION V. — (M. Bosc. de Tours). — Gu..., fillette de 9 ans, présente le 23 mai 1929 de la céphalée, de la raideur de la nuque et du rachis. T° 39,5. La P. L. pratiquée deux jours après, ramène un liquide purulent contenant des méningocoques. Identifiés, plus tard, il s'agissait du méningo A.

La jeune malade est hospitalisée le 28 mai. Pendant les 15 premiers jours, elle reçoit sans aucune modification apparente de son état : 160 cc. de sérum polyvalent par voie lombaire d'abord, 60 cc. de sérum anti-A ensuite, et 130 cc. du mélange sérum polyvalent et sérum anti-A enfin. Le quinzième jour, on injecte 2 cc. de lait dans les muscles, ce qui provoque une T° de 40,6. A partir du douzième jour, on injecte, tous les deux jours, un auto-vaccin à doses progressivement croissantes.

C'est alors que le traitement par les endoprotéines est commencé. *Le 16^e jour*, première injection intra-rachidienne lombaire de 2 cc. 3. On injecte en même temps, dans les muscles 4 cc. 3 de lait. Deux heures après, grand fris-

son qui dure 1 heure, suivi le lendemain d'une chute de la T° à 37.

Dans les jours qui suivent, grandes oscillations thermiques. *Le 21^e jour*, injection *sous-occipitale* d'un 1/2 cc. d'endoprotéine. Cinq minutes après, grand frisson qui dure deux heures, accompagné d'un état de choc alarmant ; tout rentre dans l'ordre au bout de quelques heures. Nouvelle chute de la température le lendemain.

Pendant les jours qui suivent, les symptômes rétrocedent légèrement. La fièvre oscille entre 37,5 et 38,5. Elle a tendance à remonter le 27^e jour.

Le 28^e jour, injection *sous-occipitale* d'un cc. d'endoprotéine qui amène la chute définitive de la température après un long et violent frisson immédiat, avec état alarmant.

M. Bosc note après chaque injection d'endoprotéine une amélioration de l'état général, une reprise de l'appétit et de la gaieté et attribue nettement la guérison à l'emploi de ce produit.

En résumé, m. c. s. à méningo. A, n'ayant pas réagi à la sérothérapie polyvalente et spécifique. Injections d'endoprotéines par P. L. et sous-occipitale.

OBSERVATION VI. — (M. Le Blaye et M^{me} Vérillotte de Poitiers). — C..., garçon de 7 ans, maigre mais non malade, est pris le 21 mars 1929, brusquement, sans prodromes, de malaises, frissons, température à 40,4. Céphalée et courbature modérées.

Le 22 mars au matin, on constate quelques taches purpuriques, notamment sur la partie supérieure de la poitrine. Dès ce moment-là, on pense à la possibilité d'une méningococcémie. *Dans la soirée*, apparition du Kernig, raideur de la nuque. L'état général est assez bon : ni prostration, ni délire. L. c. r. légèrement trouble avec hyperalbuminose, polynucléose et présence de méningocoques. Injection de 30 cc. de sérum polyvalent par voie lombaire et de 30 cc. sous-cutané.

Les 23, 24, 25 mars, réinjection de 30 cc. par P. L. La température tombe rapidement, sauf le 25, où elle remonte passagèrement à 38,7.

La convalescence semble se poursuivre normalement. L'enfant se lève et mange. Mais brusquement,

Le 10 avril 1929 (21^e jour de la maladie), la fièvre remonte à 38,6 le matin et 39,6 l'après-midi en même temps que réapparaissent le Kernig et la raideur de la nuque ; ces signes ne disparaîtront, d'ailleurs, qu'à la guérison définitive, malgré les périodes d'apyrexie et de guérison clinique et bactériologique.

L'examen du liquide retiré le 10 avril révèle la présence de rares méningocoques. Cultures négatives.

Le 10, 11 et 12 avril, injection par P. L. de 30 cc. de sérum polyvalent. Sur ces 30 cc., on prélève, chaque fois, 2 cc. pour injection intra-veineuse désensibilisante préalable. Seule la première injection intra-veineuse donne une légère réaction anaphylactique, avec vomissements. Déferescence régulière.

Le 18 avril (29^e jour de la maladie), rechute brusque avec le même tableau clinique : fièvre, Kernig, raideur de la nuque, céphalée modérée ; ni prostration ni délire. Même traitement intra-rachidien auquel on combine un auto-vaccin sous-cutané. Ce dernier est injecté jusqu'au début de mai.

A partir du 28 avril, courbe irrégulière ; améliorations et rechutes subintrantes cliniques et cytologiques.

Du 28 avril au 5 mai, on associe à la sérothérapie, des injections sous-cutanées de pyoformine et des injections I. V. de gonacrine, sans succès.

Du 8 au 17 mai, emploi de sérum antiméningo. B., ce dernier étant signalé dans la garnison. On injecte presque tous les jours 40 cc. de sérum intra-rachidien. Le 14 mai, on a même pratiqué un abcès de fixation.

Le 19 mai, injection intra-rachidienne lombaire de 1 cc.

d'endoprotéine : réaction grave avec grosse hyperthermie. Chute de la fièvre le lendemain.

Le 21 mai, 1 cc. 5 d'endoprotéine intra-musculaire, sans aucune réaction.

Le 22 mai, ouverture de l'abcès de fixation qui a pris.

Le 23 mai, injection de $3/4$ de cc. d'endoprotéine par P. L., réaction moins violente que lors de la première injection, mais vive.

Le 25 mai, endoprotéine intra-musculaire, sans réaction. La P. L. de ce jour ramène un liquide clair, sans germes.

Le 27 mai, comme la P. L. ramène un liquide trouble, quoique sans germes et avec un taux sensiblement normal de glucose, on pratique une injection intra-rachidienne de 1 cc. 3 d'endoprotéine et de 30 cc. de sérum C., l'épreuve de l'agglutination ayant fait suspecter cette variété.

A partir du 28 mai, il n'a plus été fait que de l'auto-vaccino-thérapie, l'enfant étant devenu apyrétique. Cependant le 31 mai, on administre 20 cc. de sérum C.

L'enfant redevient gai, demande à manger, mais conserve une raideur considérable, avec signe de Kernig (jambe difficile à fléchir).

La raideur a cédé lentement, mais la convalescence a été régulière. L'enfant, très amaigri à la fin de sa maladie, reprend du poids progressivement.

En résumé, méningococcie tenace chez un enfant de 7 ans, paraissant d'abord réagir à la sérothérapie, mais n'ayant été définitivement érayée que par l'endoprotéinothérapie.

CHAPITRE II

De la Chimiothérapie

Diverses substances chimiques ont été préconisées pour le traitement des méningococcies. C'est surtout aux préparations colloïdales d'argent que l'on s'était adressé avant l'avènement de la sérothérapie spécifique. Des guérisons ont été signalées avec le protargol, le collargol, l'électrargol.

M. Carlos França, en 1917, préconise l'emploi du lysol par voie sous-arachnoïdienne. Les arséno-benzènes sont employés intra-veineux. MM. Ribierre, Hébert et Bloch rapportent, en France, des cas heureux de méningococcie traités par cette méthode.

D'autres auteurs se servent de l'uroformine en injections intra-veineuses. Les résultats sont inconstants.

Enfin des substances colorantes dérivées du jaune d'acridine font leur apparition : nous voulons parler de la trypaflavine et de la gonacrine. Leur pouvoir antiseptique se révèle considérable surtout vis-à-vis de certains microbes relativement fragiles, facilement lysables, auxquels les milieux de culture artificiels conviennent mal. Tel est le cas du gonocoque, du *micrococcus mélitensis*, du méningocoque.

Les travaux de M. Jausion ont démontré le pouvoir empêchant de la gonacrine sur le gonocoque. M. Izar, en Italie, a appliqué la trypaflavine au traitement d'une cinquantaine de cas graves de fièvre de Malte, avec des résultats très encourageants.

Rien n'empêchait d'étendre les indications des colo-

rants acridiniques aux infections dues aux microbes de Weichselbaum, dont les analogies morphologiques ou biologiques sont remarquables avec les germes isolés par Neisser et Bruce.

Friedemann et Deicher, en Allemagne, font en 1926, avec d'heureux résultats, les premières injections intra-veineuses de trypaflavine en vue d'enrayer des cas entraînants de septicémie méningococcique. Peu de temps après, M. Coste, en France, publie des observations analogues.

MM. Reilly et Coste, d'autre part, en 1928, font connaître les résultats des recherches expérimentales très démonstratives du pouvoir empêchant, *in vitro et in vivo*, de la gonacrine sur le développement des méningocoques.

In vitro : incorporée à de la gélose-ascite ; à une concentration dans le milieu de 1 p. 200.000, elle retarde de trois jours l'apparition d'une culture d'une souche de méningo. de collection, entraînée, pourtant, à pousser rapidement sur milieux artificiels. Elle l'entrave définitivement à partir de 1 p. 20.000 ; mais il ne s'agit que d'une action d'arrêt, car les méningocoques, laissés pendant une heure en contact avec une solution physiologique contenant 1 p. 2.000 de colorant, poussent,ensemencés ultérieurement sur gélose-ascite.

In vivo : la stérilisation rapide des porteurs de germes par attouchements pharyngés et instillations nasales deux fois par jour pendant 3 ou 4 jours, avec une solution de gonacrine à 1 p. 250, est la meilleure démonstration de son pouvoir antiseptique. On sait, en effet, combien il est difficile de faire disparaître les méningocoques de la gorge de ces sujets par l'emploi d'autres substances (iode, gaïacol, acide thymique, eau oxygénée, etc., etc.) ou, même, par les applications *in situ* de sérum antiméningococcique desséché.

MM. Reilly et Coste ont rapporté une série de cinq observations de ces porteurs de germes, pour qui lesensemencements faits 48 heures après la cessation du traitement, se sont toujours montrés négatifs. D'autres auteurs ont confirmé, depuis, ces beaux résultats.

La causticité et le pouvoir irritant très-intenses de colorants acridiniques, imposaient une grande prudence aux cliniciens, pour leur emploi, en injections sous-arachnoïdiennes, dans le traitement de la m. c. s.

Friedemann et Deicher, en Allemagne, firent quelques essais avec la trypaflavine en solution à 1 p. 10.000. Le nombre très limité des cas ainsi traités, ne permet pas de tirer des conclusions thérapeutiques ; d'ailleurs, ces auteurs, après avoir délaissé le sérum antiméningococcique, traitent la m. c. s. par des injections intrarachidiennes de chlorhydrate d'optochine à 1 p. 500 et réservent la trypaflavine aux méningococcémies.

Des nouvelles recherches expérimentales, faites avec la gonacrine (1) au labo. de l'Hôpital Claude-Bernard, sous la direction de Reilly, avec la collaboration de Coste et Launay et consignées dans un travail récent de notre maître Chavany, il résulte que :

1° L'injection de 2 cc. d'une solution à 2 p. 100, par voie sous-occipitale, entraîne la mort chez le chien, en 18 heures. Avec la même quantité d'une solution à

(1) Comme M. Chavany, nous pensons qu'il faut faire le point de départ entre la Trypaflavine et la Gonacrine dont la constitution chimique n'est pas rigoureusement identique. Toutes deux dérivent de l'acridine $C^6H^4 \begin{smallmatrix} \diagup CH \\ \diagdown Az \end{smallmatrix} C^6H^4$. La trypaflavine, encore appelée acriflavine, est le chlorhydrate de 10-chlorométhylate de la 3-6 diamino acridine : $C^{14}H^{14}Az^3Cl, HCl$; tandis que la gonacrine ou neutral-trypaflavine ou encore acriflavine neutre, est le chlorhydrate de 3-6 diamino-10-méthylacridine $C^{14}H^{14}Az^3Cl, H^2O$). Il convient d'autre part, de tenir compte des différences relatives de toxicité de produits fabriqués ou livrés à des dates différentes.

1 p. 1.000, le chien ne présente qu'une réaction ménagée, aseptique, évoluant rapidement vers la guérison.

2° Chez le lapin, la solution à 1 p. 1.000 ne provoque aucun accident. 1/2 cc. de la solution à 2 p. 100 injecté par voie sous-occipitale, détermine un tableau d'encéphalite typique : l'animal reste immobile, atone, l'air hébété, les pupilles dilatées, dans un état de torpeur voisin du sommeil ; il refuse toute nourriture et la mort survient au bout de trois jours. A l'autopsie, on note une imprégnation par la matière colorante de toute la moelle et de l'axe encéphalique. La teinte jaunâtre ne se cantonne pas à la surface du névraxe, mais elle pénètre dans la profondeur du tissu nerveux, atteignant les formations grises. On retrouve encore de la gonacrine au niveau du quatrième ventricule. Sur les coupes, on note au microscope des hémorragies minuscules au niveau des pédoncules ; mais il n'existe en aucun point d'infiltrations périvasculaires comme dans l'encéphalite authentique. Les choses semblent se passer, comme si les centres de la région mésencéphalique, en particulier les centres du sommeil, étaient inhibés par l'action du produit chimique.

Ces quelques faits expérimentaux montrent combien il faut être prudent dans la posologie des colorants acridiniques par voie intra-rachidienne.

En se basant sur ces constatations, M. Chavany a appliqué au traitement d'un certain nombre de méningites cérébro-spinales, les injections sous-arachnoïdiennes de solutions de gonacrine. Nous rapportons les observations de ces malades ainsi que celle que M. Raillet et Mlle Ronez (de Reims) ont communiquée à la Société de Pédiatrie de Paris, le 20 mai 1930 et celle de M. Péhu et Mlle Lambert (de Lyon) rapportée le 10 février 1931, à la Société Médicale des Hôpitaux de Lyon.

Par la lecture de ces observations, on voit que le titre

des solutions de gonacrine (dans le sérum physiologique) préparées en partant de la solution à 2 p. 100, varient entre 1 gramme pour 1.000 et 1 gramme pour 50.000, la dilution optimum paraît être celle de 1 p. 5.000, soit 0,20 p. 1.000. Chaque injection étant de 2 à 5 cc. D'ailleurs, il ne semble pas qu'il y ait lieu d'employer des doses considérables du produit ; il vaut mieux, en particulier, s'en tenir aux doses inférieures à 20 cc. de la solution employée.

Ces injections ont été toujours bien supportées, que ce soit par voie lombaire ou par voie sous-occipitale. Pas de phénomène de choc, ni aggravation des symptômes méningés. Nous croyons que le médicament agit par action antiseptique, en stérilisant en quelque sorte le liquide céphalo-rachidien qui devient impropre à laisser cultiver de nouvelles colonies de méningocoques.

OBSERVATION VII. — (MM. Chavany, Arnaudet, Gailhard). — S. L., femme de 24 ans, bien portante auparavant, qui est prise brusquement, le 2 juin au matin, d'un malaise général avec élévation de la température, courbature et frissons ; dans l'après-midi du même jour, elle présente un état nauséux avec vomissements profus et tendances syncopales. En même temps s'installe une céphalée violente frontale et surtout occipitale. Le lendemain, 3 juin, apparaît une raideur manifeste du rachis, surtout marquée au niveau de la nuque. Elle reste trois jours chez elle sans traitement et entre au Pavillon 6 de l'Hôpital Claude-Bernard le 6 juin dans l'après-midi.

A son entrée, la malade est très abattue, dans un état voisin de la prostration. La céphalée est intense avec des paroxysmes, la nuque est très raide, le signe de Kernig est évident. Les réflexes tendineux des membres inférieurs existent, mais ils sont difficiles à objectiver. Pas de signe de Babinski. Les pupilles sont dilatées, mais égales ; les réflexes pupillaires sont paresseux. Aucune paralysie des nerfs craniens. Pas de photophobie. Quelques éléments d'herpès sur la lèvre inférieure et les ailes du nez. Langue sabur-

rale. Rate percutable. Ni arthralgies, ni purpura. La température est à $38^{\circ}7$, le pouls bat autour de 100. La ponction lombaire ramène 15 cc. de liquide céphalo-rachidien hyperendu et franchement louche. L'examen direct sur lame décelé des polynucléaires altérés sans germes ; la culture du culot donne du méningocoque qu'on identifie comme étant du type A. On injecte immédiatement par voie lombaire 3 cc. d'une solution de gonacrine au 1/50.000. Cette injection n'est suivie d'aucune réaction. On pratique, en outre, une injection intra-veineuse de 5 cc. de gonacrine à 2 p. 100.

Le 7 juin, au matin, la malade souffre un peu moins de la tête, mais elle est toujours très assoupie, indifférente à ce qui l'entoure, le regard vague, le facies immobile. *Par ponction sous-occipitale*, on évacue un liquide un peu moins louche que la veille et on injecte par la même voie 2 cc. de gonacrine au 1/20.000. Une heure après, *une ponction lombaire* permet d'évacuer 10 cc. de liquide céphalo-rachidien et d'injecter 3 cc. de gonacrine au 1/20.000. Ces deux injections intra-rachidiennes sont suivies d'une légère rachialgie, insignifiante d'ailleurs. On pratique la même injection intraveineuse de gonacrine que la veille, manœuvre que l'on renouvellera tous les jours suivants jusqu'au 14 juin inclus. L'ensemencement du liquide de ce jour donne encore du méningocoque.

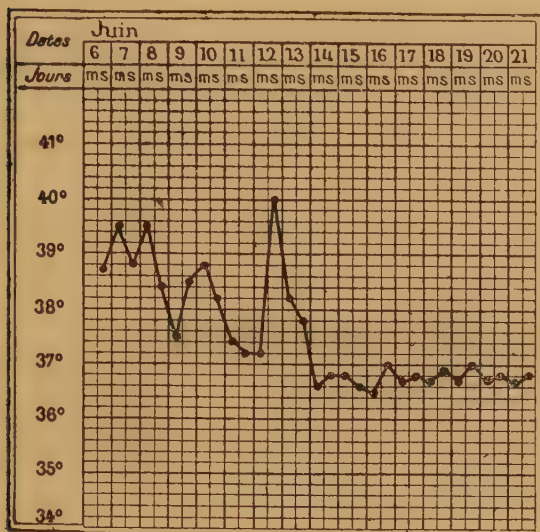
Le 8 juin, l'état est stationnaire. L'obnubilation est toujours marquée, à tel point que nous faisons pratiquer un examen de fond d'œil qui ne révèle rien d'anormal. Après ponction sous-occipitale qui ramène un liquide encore louche et légèrement jaunâtre, on injecte 2 cc. de gonacrine au 1/10.000 sans réaction consécutive. Pas de méningo ni à l'examen direct, ni à la culture. La nuit suivante est très bonne et, pour la première fois depuis le début de sa maladie, la malade peut dormir.

Le 9 juin la céphalée s'est atténuée ainsi que la raideur rachidienne.

Après soustraction d'un liquide très légèrement opalescent, on injecte par voie lombaire 5 cc. de gonacrine au 1/10.000.

Le 10 juin, reprise de la température sans aggravation des

phénomènes méningés. Liquide clair à la ponction lombaire. On injecte cependant par voie basse 3 cc. de gonacrine au 1/10.000.



Le 11 juin, la fièvre est retombée, l'état général est bon. Le pouls cependant reste à 95.

Le 12 juin, la température, qui était à 37° à 8 h. du matin, passe à 38°5 à 10 h. 1/2 en même temps que la malade accuse un retour brutal de la céphalée occipitale et une ac-

centuation des signes de réaction méningée. Dans l'après-midi, la température est à 40°. On retire par ponction lombaire un liquide franchement louche et dont la culture se montre positive : on injecte immédiatement 5 cc. de gonacrine au 1/10.000.

Le 13 juin, la malade est encore abattue. On retire par ponction cervicale (en C7) 10 cc. d'un liquide beaucoup plus trouble que la veille, et on injecte en ce point 2 cc. de gonacrine au 1/10.000. En même temps, par voie lombaire, on injecte 5 cc. de gonacrine au 1/5.000.

Le 14 juin, la reprise paraît enrayée, la malade va mieux, sa température et son pouls sont redevenus normaux.

Dans les jours qui suivent, la malade s'achemine rapidement vers la guérison.

En résumé, m. c. s. à méningo. A. ayant présenté

une reprise. Traitée par les injections de gonacrine, *exclusivement*.

OBSERVATION VIII. — (M. Raillet et M^{lle} Ronez, de Reims). — F... René, âgé de 13 ans, est admis à l'isolement le 1^{er} février 1930. C'est un enfant chétif dont la maladie a débuté deux jours auparavant par une céphalée progressive accompagnée de vomissements, de fièvre et de constipation.

A l'entrée, il accuse une céphalée violente, surtout occipitale, de la rachialgie et des nausées ; Kernig, raideur de la nuque avec hyperextension de la tête, attitude en chien de fusil ; le moindre essai de mobilisation arrache des cris ; raie méningitique. T° 38,8. Pas d'albuminurie. Ponction lombaire : le liquide qui s'écoule goutte à goutte est franchement trouble et gris verdâtre ; l'examen cyto-bactériologique révèle la présence de très nombreux polynucléaires et d'un diplocoque intra-cellulaire, Gram négatif, qui sera identifié par la suite comme *méningocoque B.* ; le taux de l'albumine est fortement augmenté, celui du sucre diminué. On injecte 20 cc. de sérum antiméningococcique polyvalent.

Le lendemain, état stationnaire ; pas de vomissements ; T° 38°2, 38°7 ; pouls lent. Nouvelle injection intra-rachidienne de 25 cc.

Le 3, aucune amélioration. T° 39°2. La contracture et les douleurs persistent, 20 cc. de sérum. Le liquide, toujours trouble, contient des méningocoques.

Le 4, douleurs moins vives. Cependant, la température atteint presque 40° ; ventre en bateau ; contracture permanente, 20 cc. de sérum.

Le 5, état stationnaire ; la constipation reparaît ; pouls très rapide. Le liquide toujours louche contient encore des méningocoques et de nombreux polynucléaires intacts, 20 cc. de sérum.

Le 6, l'état semble empirer ; la douleur arrache des cris au malade ; il délire ; le Kernig et l'hyperextension, l'atti-

tude en chien de fusil persistent ; de l'herpès labial apparaît. Le sérum paraissant n'avoir réellement donné aucun résultat, on pratique cette fois une *injection intra-rachidienne* de 2 cc. de *trypaflavine* en solution à 1/20.000.

Le 7, le malade crie moins ; il délire encore un peu ; les autres symptômes n'ont pas varié. Le liquide est moins trouble et teinté de jaune par la *trypaflavine*. On injecte 4 cc. de *trypaflavine* à 1/20.000 — La nuit est assez bonne et le 8 au matin, le malade tout à fait lucide s'allonge bien et sans douleur, 5 cc. de *trypaflavine* à 1/10.000. — Bonne nuit.

Le 9, l'enfant est nettement mieux ; l'extension de la tête est moindre ; il tolère un oreiller et peut s'allonger entièrement. Le liquide s'éclaircit : encore verdâtre avec quelques grumeaux, il contient encore du méningocoque, 2 cc. de *trypaflavine* à 1/5.000.

Le 10, après une bonne nuit, la contracture a encore diminué ; le Kernig s'améliore. Liquide plus clair, avec de très fins grumeaux. On ne constate plus de méningocoques. Depuis la première injection de *trypaflavine*, la température a baissé continuellement ; elle oscille entre 37° et 37°5. Le pouls, qui a diminué parallèlement, reste encore assez rapide et irrégulier. 3 cc. de *trypaflavine* à 1/5.000. Le liquide teinté de jaune est tout à fait limpide, sans grumeaux. La recherche du méningocoque est négative. Légère élévation de température due à la réaction sérique, 37°3, 37°8.

Le 12, éruption généralisée. 4 cc. de *trypaflavine* à 1/5.000. Liquide clair avec de minimes flocons.

Le 13, même aspect ; nombreux polynucléaires ; pas de méningocoques. 2 cc. de *trypaflavine* à 1/5.000.

Le 14, la nuque est presque souple ; bien que le Kernig ne s'améliore pas, on ne fait pas de ponction.

Le 15, le Kernig diminue. La réaction est terminée. La température se maintient aux environs de 37°.

A partir de cette date, le malade va de mieux en mieux.

Le 23, il a quelques vomissements dûs à des excès alimentaires.

Le 24, dernière ponction lombaire. Liquide limpide : 16,2 éléments par millimètre cube ; examen bactériologique négatif. Le malade s'alimente et commence à se lever.

Le 1^{er} mars, il s'assoit presque à angle droit : sa démarche est un peu raide et il perd facilement l'équilibre au demi-tour.

Le 6, il se met bien à angle droit. L'état général est très bon. L'enfant quitte le service quelques jours après, complètement guéri. — Notons que les réactions de Bordet et de Hecht étaient négatives.

En résumé, une méningite cérébro-spinale aiguë, nullement modifiée par cinq injections intra-rachidiennes consécutives de sérum polyvalent, se montre influencée d'emblée, puis rapidement guérie par les injections intra-rachidiennes de trypanlavine en solution extrêmement faible.

OBSERVATION IX. — (M. Péhu et M^{lle} Lambert, de Lyon). — Il s'agit d'un enfant de 2 ans 1/2, amené le 11 décembre 1930 à la consultation de la Charité, pour vomissements, céphalée et signes généraux. Antécédents héréditaires et personnels normaux. L'affection actuelle remontait à une quinzaine de jours et avait débuté par des vomissements survenus brusquement, sans effort, suivis bientôt de céphalée. Les vomissements se répètent les jours suivants. La température, prise irrégulièrement, monte plusieurs fois à 39°, mais la mère attribuant cet état à des troubles digestifs, ne s'alarme pas et attend 15 jours pour montrer son fils à la consultation.

On constate alors de la raideur de la nuque, un strabisme interne de l'œil gauche et un état général grave.

L'enfant entre d'urgence à l'hôpital Debrousse ; la température est à 39°4 ; il est couché en chien de fusil, som-

nolent, geignant dès qu'on l'approche ; il présente aux lèvres et aux lobules des oreilles des vésicules d'herpès. Il a de la raideur de la nuque, mais pas de Kernig, ni de Brudzinski. Les réflexes sont vifs, mais non polycynétiques. Absence du signe de Babinski.

On pratique une ponction lombaire qui donne issue à un liquide eau de riz. On retire 20 centimètres cubes de liquide céphalo-rachidien et l'on injecte immédiatement 20 cc. de sérum antiméningococcique par voie lombaire, et 20 centimètres cubes dans les muscles.

L'examen bactériologique du liquide retiré montre la présence de méningocoques intra et extra-cellulaires. L'examen cytologique et chimique révèle la présence de nombreux polynucléaires dont quelques-uns dégénérés, de l'hypoglycorachie marquée, une hyperalbuminose atteignant 2 grammes.

Le 12 décembre 1930, l'état de l'enfant est sensiblement le même ; la raideur est même plus accentuée ; léger Kernig.

L'examen oculaire (D^r Bussy) montre une paralysie du moteur oculaire externe gauche ; les pupilles sont égales, réagissant normalement ; le fond de l'œil ne présente à droite aucune altération ; à gauche un peu d'augmentation du calibre des veines rétiniennes.

On pratique une nouvelle injection de 20 centimètres cubes de sérum antiméningococcique par voie lombaire, et de 20 centimètres cubes par voie musculaire.

Le 15 décembre 1930, il y a peu de modification dans l'état de l'enfant depuis l'entrée. Il est somnolent, et présente des vomissements fréquents ; il n'a pas de délire, pas de crises d'agitation, mais il se plaint continuellement. La raideur a augmenté. Le Kernig est net ; la tête est en hypertension avec raideur considérable de la nuque.

La température est à grandes oscillations ; elle s'est élevée la veille, 14 décembre, à 41°.

Depuis l'entrée, l'enfant a reçu chaque jour 20 centimè-

tres cubes de sérum intra-rachidien et 20 centimètres cubes intra-musculaire, soit 80 centimètres cubes intra-rachidien et 80 centimètres cubes intra-musculaires. Les ponctions sont faciles, le liquide s'écoule vite : il a une coloration eau de riz, mais il est un peu plus trouble que le premier jour, et après repos, on note dans le fond du tube une couche de matières purulentes.

On ne pratique pas de ponction lombaire le 15 décembre et pas d'injection intra-musculaire.

Le 16 décembre, l'injection de 20 centimètres cubes de sérum par voie lombaire provoque des cris chez l'enfant. Cette agitation persiste toute la nuit.

Le 17 décembre, l'enfant ne reçoit pas de sérum.

Le 18 décembre, son état est toujours aussi grave ; la température oscillante monte le soir à 40°. On refait une injection de 20 centimètres cubes par voie lombaire, et de 20 centimètres cubes par voie intra-musculaire. La réaction est aussi vive que le 16 décembre, aussi décide-t-on d'arrêter la sérothérapie intra-rachidienne douloureuse et inefficace.

Le 20 décembre, on tente une trépano-ponction. Elle est pratiquée par M. Guilleminet, à droite. Mais elle ne permet de retirer qu'une quantité minime de liquide hématique, en sorte qu'on n'injecte pas de sérum dans le ventricule.

Devant la persistance des signes méningés de plus en plus accusés (raideur intense, opisthotonos, Kernig) et des signes généraux graves (température à grandes oscillations), on décide de tenter un traitement chimique avec la gonacrine en injections intra-rachidiennes. Ce traitement est commencé le 23 décembre : Après avoir retiré 5 centimètres cubes de liquide céphalo-rachidien nettement louche, on pratique une *injection intra-rachidienne de 1 centimètre cube de gonacrine à 1/50.000*. Cette injection n'est suivie d'aucun phénomène de shock, d'aucune réaction, d'aucune manifestation douloureuse. La température, prise avant l'injection, était de 39°8.

Le lendemain, 24 décembre, on injecte 2 centimètres cubes de la solution à 1/50.000. Le liquide céphalo-rachidien, retiré avant l'injection, a un aspect eau de riz, légèrement moins trouble que celui des jours précédents.

Les 25, 26, 27, 28 décembre, après avoir retiré environ 10 centimètres cubes de liquide céphalo-rachidien, on injecte 2 centimètres cubes de la solution de gonacrine à 1/50.000. Le liquide céphalo-rachidien est devenu progressivement presque limpide, à peine opalescent. D'autre part, la courbe thermique s'est peu à peu rapprochée de la courbe normale, les oscillations ont peu à peu diminué d'amplitude et la température vespérale, qui atteignait chaque jour 39° à 40°, s'est abaissée à 38°₂ et 37°₉. Les signes méningés persistent, mais se sont cependant atténués, marqués surtout par de la raideur de la nuque. L'enfant est plus éveillé ; il s'amuse par instants.

Les 29, 30, 31 décembre 1930, on fait chaque jour, d'après le mode habituel, une injection de 1 cc. 1/2 de gonacrine à 1/50.000. Le liquide retiré aux deux dernières ponctions est limpide.

Le 31 décembre, l'enfant présente le soir une température de 40° avec agitation. Cette poussée thermique coïncide avec une éruption du type sérique caractérisée par des placards artériels disséminés.

Le lendemain, 1^{er} janvier 1931, disparition de l'éruption et chute thermique à 38°₂. On cesse toute injection de gonacrine.

Le 5 janvier 1931, la température est redevenue normale depuis trois jours, l'agitation a disparu complètement ; la raideur de la nuque a beaucoup diminué.

Le 10 janvier, un examen oculaire montre de l'hypermétropie bilatérale, de l'amblyopie gauche par défaut d'usage, du strabisme convergent : possibilité d'une paralysie du VI^e gauche surajoutée à un état ancien, mais discrimination impossible. Rien au fond d'œil.

Le 17 janvier, l'enfant quitte le service en voie de complète guérison. Apyrexie depuis 15 jours ; disparition des

signes méningés. Le petit malade s'amuse, commence à parler et mange avec appétit. Persistance seulement du strabisme interne gauche ; les parents interrogés à nouveau affirment qu'il serait apparu 4 jours avant le début des signes généraux et fonctionnels (température et vomissements).

En résumé, dans cette m. c. s., le traitement par la sérothérapie spécifique, continué pendant huit jours, n'a amené aucune sédation des phénomènes méningés et généraux. Le traitement par la gonacrine a été suivi d'une atténuation presque immédiate de ces derniers. Le liquide céphalo-rachidien a, peu à peu, retrouvé sa limpidité. L'atténuation des phénomènes méningés a été plus longue à se produire.

CAS TRAITÉS PAR LA MISE EN JEU SUCCESSIVE DES TROIS MÉDICATIONS

OBSERVATION X. — Ta..., femme de cinquante ans. — La malade arrive au pavillon 6 le 3 mai 1929 au soir, avec un syndrome méningé dont le début semble remonter à une dizaine de jours. Elle a déjà reçu en ville une injection intrarachidienne de 30 cc. de sérum polyvalent. La malade, très obnubile, répond mal aux questions, sa céphalée est très vive, la contracture du rachis est intense, elle a des nausées fréquentes. La température est de 39°3.

Le 4 mai 1929, nous la trouvons couchée en chien de fusil, la nuque extrêmement raide, les membres endoloris. Les réflexes tendineux sont vifs. Pas de signes oculaires, cependant photophobie très nette. Aucun signe de la série infectieuse. Liquide purulent à la ponction lombaire contenant du méningocoque à l'examen direct. Injection par voie lombaire de 20 cc. de sérum polyvalent. La température du soir est de 39°4. Se basant sur le fait que l'infection dure depuis plus de dix jours, on injecte 1 cc. d'endoprotéine intrarachidienne (pas de choc).

Le 5 mai, liquide louche à la ponction lombaire avec présence de méningo à l'examen direct (type B.). Injection par

voie lombaire de 20 cc. de sérum polyvalent. La température du soir est de $40^{\circ}2$.

Le 6 mai, contracture moins marquée, mais abattement considérable. La température du matin est de $39^{\circ}8$. Liquide louche à la ponction lombaire contenant du méningo. Température du soir $38^{\circ}4$, puis 40° .

Le 7 mai, bien que la température soit à $39^{\circ}6$, diminution de la contracture. Efflorescence considérable d'herpès labial. La ponction lombaire ramène 10 cc. de liquide trouble. Abstention thérapeutique comme la veille pour pouvoir faire le lendemain le traitement par l'endoprotéine intra-rachidienne. Présence constatée de méningocoques dans le liquide.

Le 8 mai, la température est de $39^{\circ}7$. La nuque est très raide. On constate une paralysie de la VI^e paire droite. On pratique une ponction sous-occipitale qui donne issue à un liquide très trouble contenant de très nombreux méningocoques. *Injection sous-occipitale de 1 cc. d'endoprotéine.* Il ne produit aucun choc général ni aucune aggravation locale de l'affection. Le soir, la température est à 40° .

Le 9 mai, la température est à $38^{\circ}7$. La ponction lombaire ramène un liquide trouble (méningocoques présents) et on injecte à ce niveau 1 cc. d'endoprotéine. Aucune réaction.

Le 10 mai, amélioration considérable avec chute de la fièvre, 38° , et rétrocession des phénomènes méningés. Liquide presque clair à la ponction lombaire. Abstention thérapeutique.

Le 11 mai, même température. Même état clinique ; mais devant la positivité de la culture du jour précédent, on pratique une nouvelle ponction lombaire (liquide anisé) suivie d'une injection intra-rachidienne de 2 cc. d'endoprotéine.

Dans les jours qui suivent se produit une amélioration coïncidant avec une baisse de température. *Cependant le poulx reste rapide, 100 pour $37^{\circ}8$.*

Le 14 mai, rechute avec réascension de la fièvre, accentuation de la raideur de la nuque et du strabisme. Injec-

tion sous-occipitale de 1 cc. d'endoprotéine. Le soir la température est à 39°.

Le 15 mai, la malade est très fatiguée, les symptômes méningés sont stationnaires ; on tente de produire un choc par une injection massive de 3 cc. 1/2 d'endoprotéine (intramusculaire). La température dans les heures qui suivent l'injection monte à 39°5, sans frisson. Le soir 38°.

Le 16 mai, même état ; température 39°3, le matin. La malade se sent très fatiguée.

Le 17 mai, devant la persistance du même tableau clinique, nouvelle ponction lombaire et injection dans le rachis de 4 cc. d'une solution de trypaflavine au 1/20.000. Injection intra-veineuse de 5 cc. de trypaflavine à 2 p. 100. La culture du liquide prélevé ce jour est négative. Le soir, la température est de 39°5.

Le 19 mai, la température est de 39°5 le matin, la contracture rachidienne diminue, mais la raideur de la nuque et le strabisme persistent. Il s'est en outre installé depuis la veille un tableau clinique de confusion mentale. La ponction sous-occipitale retire 5 cc. d'un liquide très clair. On pratique une injection intramusculaire de 4 cc. d'endoprotéine. Le soir température 37°3.

Le 20 mai, la confusion mentale s'atténue, la nuque se déraidit, la paralysie du VI° est moins nette. La température reste au-dessous de 38° avec un pouls rapide.

Le 21 mai, état stationnaire, la fièvre remonte à 39°3.

Le 22 mai, mêmes signes, malade très fatiguée ; par ponction sous-occipitale on retire 3 cc. d'un liquide clair (qui ne poussera pas) et on injecte 2 cc. de trypaflavine à 1/40.000.

Dans les quinze jours qui suivent, la température va se maintenir entre 38° et 38°5, mais sans accès. La confusion mentale a complètement disparu, les signes méningés s'atténuent, la paralysie du VI° régresse complètement.

La malade devient apyrétique à partir du 27 et va bien-

dût entrer en convalescence. Elle quitte l'hôpital, guérie, le 6 juin.

Du 3 mai au 23 mai, la malade est mise deux fois par jour dans des bains chauds prolongés.

En résumé, m. c. s. à méningo. B., chez une personne d'un certain âge, n'ayant pas réagi à la sérothérapie. Le traitement par les endoprotéines paraît avoir eu plus de prise ; mais, la rétrocession des symptômes n'est devenue définitive qu'après la mise en œuvre de la chimiothérapie acridinique.

OBSERVATION XI. — Lag..., homme de 47 ans, manoeuvre. — Le début de sa maladie remonte au 2 mai 1929. Il a d'abord ressenti un malaise général avec douleurs dans les masses musculaires, en particulier dans les muscles du mollet. Une céphalée très vive s'est ensuite installée avec courbature généralisée et ascension de la température. Tendances nauséuses, pas d'angine. Ces divers symptômes vont s'accroissant dans les jours qui suivent, ce qui nécessite son transfert à l'Hôpital Necker. Là, une P. L. ayant ramené un liquide trouble, on transporte immédiatement le malade à l'Hôpital Claude-Bernard.

Le 6 mai, à son entrée, le malade se plaint vivement de la tête, surtout en arrière au niveau de la nuque ; il accuse des douleurs diffuses dans toutes les masses musculaires et souffre, en outre, du genou droit. Pas de vomissements, mais constipation opiniâtre.

L'examen met en évidence des *signes de réaction méningée* : raideur du rachis et surtout de la nuque. Kernig, Brudzinski. Pas de modification des réflexes tendineux. Pas de Babinski. Pas de signes de localisation supérieure, en particulier, rien du côté des yeux. *Signes infectieux* : bouquet d'herpès au niveau de la commissure labiale gauche ; arthrite du genou droit avec douleur et gonflement très marqué (hydarthrose), mais sans réaction cutanée inflammatoire ; cette arthrite fait, dès l'abord, penser à une complication de blennorragie, mais pas de traces d'écoulement

urétral, pas d'orchite. Aucun érythème sur le tronc ni sur les membres.

L'examen général montre un sujet fatigué ; faible réaction thermique ($37^{\circ}5$) ; bruits cardiaques sourds, pas de souffle, pouls à 88. T. A. 11,5-8. Poumons et foie normaux. Rate percutable. Rien à retenir dans les antécédents.

La P. L. donne issue à un liquide franchement louche, contenant des polynucléaires altérés mais sans germes à l'examen direct. *Méningo. B.* aux cultures. Injection par voie lombaire de 30 cc. de sérum polyvalent et 60 cc. intramusculaire.

Le 7 mai, même état que la veille. Trace d'albumine dans les urines. Même traitement que le jour précédent. La T° remonte, le soir, à $38^{\circ}2$.

Le 8 mai, même état, même traitement. La température se maintient à $38^{\circ}7$.

Le 9 mai, malgré la fièvre, comme les symptômes méningés ont tendance à rétrocéder, on n'injecte pas de sérum.

Le 10 mai, pensant que la cause de la fièvre persistante peut siéger dans la localisation au niveau du genou, on pratique une ponction de l'articulation et on retire 25 cc. d'un liquide jaune citron qui se prend rapidement en un coagulum fibrineux au fond du tube. L'examen de ce liquide montre la présence de nombreux polynucléaires ; mais pas de germes à l'examen direct, ni par cultures.

Le 11 mai, le malade étant toujours raide, on pratique une nouvelle P. L. qui montre un liquide opalescent, mais sans germes. Pas de traitement intra-rachidien. La température se maintient élevée. Le malade maigrit, a des sueurs, se cachectise. Auscultation des poumons négative.

Le 13 mai, nouvelle P. L. : liquide d'aspect encore anormal. Injection intra-rachidienne de 30 cc. de sérum B. Dans l'après-midi, la température monte à $39^{\circ}8$ avec des frissons.

Le 14 mai, éruption sérique. Dans les jours suivants, température oscillante, mauvais état général. Les signes méningés existent encore, mais atténués. Plusieurs hémocultures pratiquées restent négatives. On pourrait croire à un réveil de tuberculose latente.

Le 19 mai, injection intra-musculaire de 2 cc. d'endoprotéine, sans aucun résultat : pas de réaction.

Le 20 mai, réveil des signes méningés. La P. L. ramène un liquide trouble contenant du méningo. B. Après soustraction de 5 cc. de l. c. r., on injecte par voie lombaire 5 cc. d'une solution de gonacrine à 1/50.000. D'autre part, injection I. V. de 5 cc. de gonacrine à 2 p. 100.

Le 22 mai, liquide moins louche que la veille à la P. L. Après soustraction de 5 cc., on introduit par la même voie 5 cc. de gonacrine à 1/25.000.

Le 23 mai, on pratique deux injections : a) *sous-occipitale* de 2 cc. de gonacrine à 1/10.000 ; b) *lombaire*, de 3 cc. de la même solution.

Dans les jours qui suivent, la fièvre descend, les signes méningés regressent ; il n'existe bientôt plus qu'une légère raideur de la nuque et un Kernig insignifiant. Nouvelle réascension passagère de la température. Le malade reste très fatigué.

Le 31 mai, au soir, la fièvre remonte à 38°6 avec des frissons. Liquide clair à la ponction lombaire. Hémoculture négative. Injection I. V. de 5 cc. de gonacrine à 2 p. 100.

Le 4 juin, au soir, la température qui était redevenue normale, remonte à 39°4. Frissons. Injection I. V. de 5 cc. de gonacrine à 2 p. 100.

Le 5 juin, même traitement.

Le 8 juin, nouveau et dernier clocher thermique. P. L. liquide clair avec dépôt fibrineux. Gonacrine intra-veineuse, ainsi que le lendemain.

Le 10 juin, le malade va mieux, mais il conserve toujours un léger Kernig. Par la suite, on pratique, par précaution, une injection I. V. de gonacrine tous les deux jours et des piqûres de cacodylate de soude pour remonter l'état général qui reste longtemps médiocre.

A partir de cette date, le sujet reste apyrétique, avec deux petites poussées thermiques, le 20 et le 23 juin.

Convalescence longue, mais guérison complète. Sort de l'hôpital le 7 juillet.

En résumé, m. c. s. à méningo. B., marquant le premier temps d'une méningococcémie avec hyperthermie persistante. Hémocultures négatives. Accès pseudo-palustres. Traitée d'abord par le sérum par voie lombaire, les phénomènes méningés et infectieux ne s'amendent qu'après les injections de gonacrine par voie rachidienne et intra-veineuse.

OBSERVATION XII. — Mav..., garçon de 15 ans et demi, entre à l'Hôpital Claude-Bernard le 2 juin 1929, pour un syndrome méningé avec fièvre dont le début brutal, en bonne santé apparente, remonte à deux jours.

Le 2 juin, au matin, à son entrée, on constate la présence de *signes méningés typiques* : attitude en chien de fusil, raideur très accentuée du rachis et de la nuque, photophobie, Kernig, tendance nauséuse et vomissements. Mais pas de constipation. Le *syndrome infectieux*, caractéristique de l'affection, est des plus nets : purpura intense, généralisé, volumineuse arthrite du genou, kératite de l'œil gauche ; cependant l'herpès est absent. La T° est à 39, le pouls à 90. Le malade est très agité et délire. L'*examen général*, par ailleurs, se montre négatif : les réflexes tendineux se montrent normaux tant aux membres supérieurs qu'aux membres inférieurs ; pas de signe de Babinski, pas de troubles oculaires. La rate n'est pas augmentée de volume.

La P. L. pratiquée, ramène un liquide franchement louche, contenant des polynucléaires altérés, mais pas de germes à l'examen direct. La culture elle-même reste négative.

tive. On injecte par voie lombaire 40 cc. de sérum polyvalent et 5 cc. de gonacrine intra-veineuse.

Le 3 juin, au matin, la température est descendue à 37°, mais le jeune sujet reste toujours très agité. A la ponction, le liquide présente un aspect identique à celui de la veille : on injecte 40 cc. de sérum polyvalent intra-rachidien et 60 cc. intra-musculaire. Les signes infectieux s'atténuent ; une ponction de l'articulation du genou ne donne aucun résultat. Le 3, au soir, la fièvre remonte à 39°.

Le 4 juin, l'agitation persiste. Les symptômes méningés sont aussi nets que les jours précédents ; cependant, le purpura a disparu. Devant cet état d'agitation persistante qui peut faire craindre une localisation cérébrale, on pratique une ponction sous-occipitale qui ramène 5 cc. de l. c. r. légèrement anisé ; on injecte, par la même voie, 5 cc. de gonacrine à 1/50.000 (sans incidents).

Le même jour, on injecte 5 cc. de gonacrine I. V. à 2 p. 100, après avoir fait, au préalable, une hémoculture (qui restera négative). Il convient de noter que l'ensemencement du liquide céphalo-rachidien prélevé durant ces trois jours n'a pas permis de mettre en évidence du méningocoque. Devant ces résultats négatifs, un prélèvement est pratiqué au niveau du rhino-pharynx qui montre, après culture, la présence de méningo. B.

Le 5 juin, malgré que la température ne soit que de 37°5, le malade est prostré et obnubilé. On pratique :

a) Une ponction sous-occipitale qui ramène un liquide presque clair : on injecte cependant 2 cc. de gonacrine à 1/25.000 ;

b) Une P. L. qui ramène également un liquide presque clair : on injecte par cette voie 3 cc. de gonacrine à 1/25.000 ;

c) On pratique, en outre, une injection intra-musculaire de 2 cc. d'endoprotéines (sans grande réaction consécutive).

Le 6 juin, la température est stationnaire, l'état général s'est légèrement amélioré, mais la raideur reste toujours très

prononcée. On ne pratique pas de P. L. La réaction de l'œil gauche ne s'étant pas améliorée, l'ophtalmologiste est appelé ; il diagnostique une *ophtalmie métastatique*, de pronostic sombre.

Le 7 juin, la raideur persistant, on pratique une ponction cervicale en C⁷, qui permet de retirer un liquide clair. Injection *in situ* de 2 cc. de gonacrine à 1/20.000.

Le 8 juin, l'état général s'améliore, la raideur tend à diminuer, seul l'œil maintenant donne des inquiétudes. L'ophtalmologiste rappelé, nous indique : O. D. aspect normal ; O. G. ophtalmie métastatique avec forte réaction iridocyclique. Hypotonie intensive. Fond d'œil inéclairable. Vision réduite à une vague perception lumineuse. Traitement par le collyre à l'atropine.

Le 9 juin, la T° se maintient autour de 37°5. Le mieux persiste ; les signes sont en décroissance nette.

Le 10 juin, le malade se plaint à nouveau de malaise général, quoique la fièvre reste modérée. On pratique, par précaution, une injection intra-veineuse de 5 cc. de gonacrine à 2 p. 100.

Le 11 juin, la cause de ce malaise s'identifie par l'apparition d'une otite moyenne catarrhale du côté gauche, dont l'évolution par la suite sera normale.

Le 12 juin, éruption sérique.

Dans les jours qui suivent, la maladie évolue vers la guérison. Fait tout à fait remarquable, l'ophtalmie s'amende et le malade recouvre la vision de son œil gauche. Dans la convalescence, limitation des mouvements du coude. Le malade sort guéri de l'hôpital le 17 juin 1929.

En résumé, méningococcie sérieuse chez un sujet excessivement nerveux. Signes méningés marqués malgré une température peu élevée. Signes infectieux intenses ; hémoculture négative. Impossibilité de mettre en évidence les méningocoques dans le l. c. r. Ceux-ci sont de la variété B. dans le rhino-pharynx. Ophtal-

amie ayant fait porter un pronostic sombre ; rétrocession par la suite. Sérothérapie ; chimiothérapie par voies sous-occipitale, cervicale et lombaire et endoprotéinothérapie intra-musculaire (sans réaction consécutive).

CONCLUSIONS

1° SÉROTHÉRAPIE. — Dans toute m. c. s. à méningocoques, la sérothérapie spécifique doit toujours être appliquée de façon précoce et intensive.

Parmi les causes qui peuvent la mettre en échec, la possibilité de cloisonnements des espaces épendymoméningés nous paraît une des plus redoutables.

La pratique des *ponctions étagées* devient alors légitime. Une place de tout premier ordre doit être accordée à la ponction atloïdo-occipitale qui permet, souvent, de faire le diagnostic de cloisonnement, et de porter l'agent thérapeutique là où se trouve le maximum de l'infection.

2° MOYENS ADJUVANTS. — Parmi les nombreuses méthodes préconisées, deux doivent retenir l'attention :

A) *L'Endoprotéinothérapie*. — En injections intrarachidiennes et intra-musculaires, l'endoprotéine de Reilly a souvent une très heureuse influence sur l'évolution des m. c. s. ainsi traitées. Ces injections paraissent n'agir qu'autant qu'elles provoquent des réactions générales intenses : témoins cliniques d'un choc protéinique. Celles-ci sont toujours parfaitement tolérées par les malades, malgré leur violence apparente.

B) *La Chimiothérapie*. — Les observations que nous rapportons montrent l'intérêt de l'emploi, par voie intra-rachidienne, de solutions de gonacrine dans le traitement des m. c. s.

Le nombre encore limité des cas où cette thérapeutique a été appliquée, ne nous permet pas de formuler des règles définitives pour sa mise en œuvre.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Le traitement de la m. c. s. à méningocoques par le sérum spécifique impose au médecin une vigilance de tous les instants pour dépister les causes responsables des insuccès de cette sérothérapie. De ce qu'elle ne répond pas toujours aux exigences du thérapeute, il ne faut pas conclure, hâtivement, à son inefficacité constante.

Mais lorsque ses résultats se laissent trop attendre, ou sont insuffisants, il ne faut pas hésiter à faire appel à l'endoprotéinothérapie et à la chimiothérapie acridiennes intra-rachidiennes.

Nous disposons là de trois méthodes, d'efficacité variable suivant les cas, mais qui se complètent heureusement.

Elles doivent toujours être tentées en se rappelant que l'échec de l'une ou de l'autre est fréquent et qu'il ne faut, en ce cas, ni s'obstiner, ni perdre du temps.

Nous croyons qu'en s'inspirant de nos remarques et des résultats obtenus dans les observations que nous rapportons, il est possible de trouver la ligne de conduite qui convient à chaque cas.

Vu, le Doyen : BALTHAZARD.

Vu, le Président de Thèse : ACHARD.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- ARLOING (F.) et LANGERON : Protéinothérapie et polyprotéinothérapie préventives ; création d'une immunité locale temporaire anti-infectieuse, par l'injection d'une protéine banale. *Bull. de l'Acad. de Méd.*, 19 juin 1923, Paris.
- AYER (J.-B.) : Puncture of the Cisterna Magna. *Archives of Neurology and Psychiatry*, nov. 1920, janv. 1922 ; Chicago, *Journal of the Amer. Med. Associat.*, 4 août 1923.
- BAZY (L.) : *Soc. de Chirurgie*, mars 1922, Paris.
- BLOCH (M.), HÉBERT : Résistance des méningocoques au traitement sérique intra-rachidien. Rôle probable des localisations para-méningées. Nécessité des injections sériques adjuvantes dans la circulation générale. *Presse Médicale*, 4 juillet 1918, Paris.
- BLUM (Léon) : Protéinothérapie et sérothérapie spécifique dans les méningococcémies. *Soc. Méd. des Hôp.*, 19 janv. 1923, Paris.
- BOIDIN et WEISSENBACH : Bactériothérapie, médication adjuvante dans certaines formes de M. C. S. à méningocoques. *Soc. Méd. des Hôp.*, 9 fév. 1917 et 22 mars 1918, Paris.
- BOIDIN : Les moyens adjuvants de la Sérothérapie dans le traitement de l'infection méningococcique. *Rapport au Congrès de Méd. de Bordeaux*, 1923, Paris.
- BOISSIÈRE (J.), LACROIX : La Ponction des ventricules cérébraux chez le nourrisson. *Soc. de Méd. et Chir. de Bordeaux*, 3 nov. 1922 ; in « *Pédiatrie* ».

- BOURGEOIS (Francis) et DE SÈZE (Stanislas) : Les Idées actuelles sur le traitement de la M. C. S. Rev. générale in *Gaz. des Hôp.*, 3 déc. 1927, p. 1.597, Paris.
- BROCA et DEBRÉ : *Assoc. Franç. de Pédiatrie*, 1910, Paris.
- CANTAS : Contribut. à l'étude du traitement de la M. C. S. in *Rapport de Netter à l'Acad. de Méd.*, 1912, Paris.
- CAUSSADE (L.) : Les ventricules latéraux dans la M. C. S. de l'adulte. *Thèse*, Nancy, 1916.
- CAZAMIAN : Des injections para-cérébrales par la fente sphénoïdale de sérum anti-méningococcique. *Bull. de la Soc. de Thérap.*, fév. 1916, Paris.
- CAZAMIAN : Méningo-épendymite cloisonnée. Sérothérapie dans les rachis et les ventricules cérébraux (trépano-ponctions itératives). Mort par méningite basilaire évoluant en cavité close. *Soc. Méd. des Hôp.*, 24 mars 1916, Paris.
- GESTAN et RISER : L'exploration des ventricules cérébraux. *Le Sud Médical et Chirurgical*, 15 mars 1924, Toulouse.
- GESTAN et RISER : Les voies d'accès de la Sérothérapie intra-crânienne. Indications et technique. *Gaz. des Hôp.*, 7 et 9 oct. 1924, Paris.
- CHARTIER : Trait. de la M. C. S. par la ponction dorsale. *Rev. de Médecine*, n° 8, 1913, et n° 9, 1915, Paris.
- CHAVANY (J.-A.) : Traitement des Méningococcies par l'endoprotéine méningococcique. *Progrès Médical*, n° 1, 5 janv. 1929, Paris.
- CHAVANY, VANNIER, BONAN : Utilité des ponctions étagées dans le trait. des M. C. S. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp.*, 15 juillet 1929, Paris.

- CHAVANY, ARNAUDET, GAILHARD : Méningite cérébro-spinale à méningo. A., traitée par la gonocrine intra-rachidienne. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp.*, 22 juillet 1929, Paris.
- COLLINS : Treatment of cerebro-spinal meningitis by anti-meningococcus serum combined with autogenous vaccine. *British Medical Journal*, 13 fév. 1915, London.
- COSTE (F.) : A propos du trait. des Méningococcémies. *Paris-Médical*, 22 déc. 1928, p. 550, Paris.
- COURTOIS, SUFFIT et GARNIER : A propos de deux cas de M. C. S. traitées par l'autovaccinothérapie après échec de la sérothérapie. *Soc. Méd. des Hôp.*, 2 juill. 1926, Paris.
- CUSHING et SLADEN : Obstructive hydrocephalies following cerebro-spinal meningitis with intraventricular injections of anti-meningitis serum. *Journ. of experimental Med.*, 1908, Boston.
- DELAGENIÈRE : Chirurgie des tumeurs de la moelle. *Thèse*, Paris 1928.
- DOPTER : *Soc. Méd. des Hôp.*, 2 déc. 1908, Paris.
- DOPTER : Différenciation du méningocoque et des germes similaires par l'épreuve du péritoine. *Soc. de Biologie*, 24 déc. 1910, Paris.
- DOPTER : Infection paraméningococcique. *Paris-Médical*, 12 oct. 1912, Paris.
- DOPTER : Méningocoques et Paraméningocoques. *Soc. Méd. des Hôp.*, 12 oct. 1917, Paris.
- DOPTER : L'Infection méningococcique. Baillière et fils, édit., Paris, 1921.
- DOPTER : Ependymite méningococcique. *Rev. générale in Gaz. des Hôp.*, 6 mars 1920, Paris.
- DOPTER : La thérapeutique des infections méningococciques. *Rapport au Congrès de Méd. de Bordeaux*, 1923. Masson, édit., Paris.

- DOPTER : La méningite cérébro-spinale. *In Nouv. Traité de Méd.* par ROGER, WIDAL, TEISSIER. Masson, édit., Paris.
- DUHOT (E.), POREZ (E.), PRUVOST (G.) : Les rechutes dans la Méningite cérébro-spinale.
- FISCHER : Cerebro-spinal meningitis in an infant two months old. Diagnosis by o. tapping the lateral ventricles. Treatment by intraventricular injections. *Recovery monthly cyclopædia and Med. Bulletin*, mars 1910.
- FLEXNER : *Journ. of American assoc.*, 1906.
- FRANÇA (Carlos) : Traitement chimique des méningites. *Soc. de Biologie*, 5 mai 1917, Paris.
- FRIEDMANN und DEICHER. Ueber dielenta-form der Meningokokkensepsis. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 30 Apr. 1926, Berlin.
- GIRARD (L.) : M. C. S. traitée par doses massives de sérum polyvalent avec méningite sérique ; rechute à para-méningocoques. Cloisonnement rachidien. Ponctions rachidiennes cervicales. Guérison. *Soc. Méd. des Hôp.*, 8 déc. 1916, Paris.
- GORDAN : The endo-toxin of the meningococcus. *British Med. Journ.*, 26 janv. 1918.
- HAGUENEAU (J.) : La ponction sous-occipitale. *Journ. de Méd. et Chir. pratiques*, 25 janv. 1930, p. 289, Paris.
- HUTINEL (Jean) : M. C. S. *Notes pratiques d'actualité médicale*. Fev.-Mars 1929, n° 84, Paris.
- « IMMUNITÉ (L') » : Traitement actuel de la M. C. S., 1^{er} mai 1926.
- IZAR : *Ressegna internazionale di clinica e terapia*. T. VI, n° 11, nov. 1927, Naples.
- LAPLANE (L.) : Le radio-diagnostic des affections intrarachidiennes par le lipiodol sous-arachnoïdien. *Thèse*, Paris 1924.

- LEVY : *Medizin Klinik*, 1908 (cité par DOPTER).
- LEWKOWICZ : Le traitement spécifique de la M. C. S.
Arch. de Méd. des enfants, déc. 1919, Paris.
- LOISELEUR et MONZIOLS : *Gazette des Hôp.*, 1910, Paris.
- LUTON (P.) : Les protéines méningococciques. Leur emploi dans le trait. de la M. C. S. *Thèse*, Paris, 1926.
- MARFAN : Forme cloisonnée et ventriculaire de la M. C. S. (épendymite méningococcique évoluant en cavité close). *Bull. Méd.*, 5 fév. 1916, Paris.
- MARKL : *Centralblat. für Bactériologie*, 1906, Wien.
- MORET (L.-M.) : La vaccinothérapie des M. C. S. par l'endoprotéine méningococcique, en particulier chez l'enfant. *Thèse*, Paris, 1928.
- NETTER : *Académie de Méd.*, 27 juill. 1909, Paris.
- NETTER : *Rapport à l'Acad. de Méd.*, 1912, Paris.
- NETTER : Sur les méningites cloisonnées. Interventions possibles. Injections intra-ventriculaires après ou sans trépanation. *Acad. de Méd.*, 31 mars 1916, Paris.
- NETTER : Diversité des méningocoques. Prédominance de deux types. Importance de leur distinction. *Soc. Méd. des Hôp.*, 20 juillet 1917, Paris.
- NETTER : Différenciation des méningocoques par l'agglutination. Efficacité du sérum bi-valent. *Soc. Méd. des Hôp.*, 7 déc. 1917, Paris.
- NICOLLE (M.), DEBAÏNS, JOUAN : Etude sur les méningocoques et les sérums anti-méningococciques. *Annales de l'Institut Pasteur*, avril 1918, Paris.
- NOBÉCOURT et PARAF : *Soc. de Pédiatrie*, 1920, Paris.
- PÉHU et Mlle LAMBERT : Guérison d'une M. C. S. aiguë à méningocoques par la gonacrine, chez un enfant de 2 ans. *Soc. Méd. des Hôp. de Lyon*, 10 fév. 1931, Lyon.

- PRIET (J.) : Chimiothérapie des Méningococcémies par le jaune d'acridine. *Thèse*, 1929, Paris.
- RAILLET et Mlle RONEZ : M. C. S. guérie par la trypanflavine intra-rachidienne. *Bull. de la Soc. de Pédiatrie*, mai 1930, Paris.
- RAVAUT et KRONULITSKY : Oreillons et M. C. S. à paraméningocoques. Guérison par les injections intra-rachidiennes cervicales de sérum anti-paraméningococcique de Dopter. *Soc. Méd. des Hôp.*, 16 juill. 1915, Paris.
- REILLY : Les Méningococcémies. *Bulletin Médical*, 1922, pp. 80-83, Paris.
- REILLY et COSTE : Sur un procédé de désinfection rapide des porteurs de germes méningococciques. *Paris-Médical*, 22 déc. 1928, Paris.
- REILLY et COSTE : Du traitement de quelques septicémies. *Bull. Méd.*, 13 mars 1929, Paris.
- RIBIÈRE, HÉBERT et BLOCH (M.) : Méningococcémies sans épisode méningé ou à épisode méningé tardif. *Annales de Médecine*, n° 5, 1919, Paris.
- ROLLESTON : The treatment of cerebro-spinal fever in the Royal Nacry. *The Lancet*, 23 oct. 1915, London.
- SAINTON : Les Méningococcémies. *Paris-Médical*, 1918, n° 89, Paris.
- SICARD, ROGER et DAMBRIN : *Marseille Médical*, 15 juin et 1^{er} juill. 1917, Marseille.
- SICARD, PARAF et LAPLANE : Ponction atloïdo-occipitale et cervicale. *Presse Médicale*, n° 85, oct. 1923, Paris.
- STODDART BARR : Experiments bearing upon the practicability of the treating meningitis (septic and specific) by means of lavage of the cerebro-spinal subarachnoïds space. *British Méd. Journ. (Otologic section)*. Jul. 1910.

TEISSIER (Pierre) : Vingt-trois cas de M. C. S. traités par le sérum anti-méningococcique. *Soc. Méd. des Hôp.*, mai 1909, Paris.

TEISSIER : A propos de la sérothérapie anti-méningococcique. *Bull. Méd.*, 22-25 juill. 1925, Paris.

TEISSIER et REILLY : *Congrès Français de Médecine*, Bruxelles 1920, Paris.

TEISSIER, REILLY et RIVALIER : Le mode d'action de la vaccinothérapie spécifique. *Annales de Médecine*, févr. et mars 1929, Paris.

TEISSIER et CHAVANY : Considérations sur le traitement actuel de la M. C. S. *Presse Médicale*, n° 79, 1^{er} oct. 1930, Paris.

WIDAL et RAMOND (L.) : M. C. S. à méningocoques. Injection intra-rachidienne de collargol. Guérison. Comparaison du l. c. r. avant et après l'injection. *Soc. Méd. des Hôp.*, 19 oct. 1906, Paris.

WIDAL, ABRAMI et BRISSAUD : Considérations générales sur la protéinothérapie et le choc colloïdo-clasique. *Presse Médicale*, 5 mars 1921, Paris.

WRIGHT : Nouveaux principes d'immunisation appliqués à la thérapeutique vaccinnante. *Annales de l'Institut Pasteur*, fév. 1923, Paris.

WYEFORT, AYER and ENOCH : Cerebro-spinal fluid by Puncture of the Cisterna Magna. *Amer. Journ. of Med. Sciences*, juin 1919.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
<i>Avant-Propos</i>	13
PREMIERE PARTIE : DE LA SEROTHERAPIE...	15
CHAPITRE I : Historique.....	15
CHAPITRE II : Principes directeurs.....	19
CHAPITRE III : Causes des insuccès.....	21
Observations I-II-III et IV : cas traités par la sérothérapie	30
DEUXIEME PARTIE : DES MOYENS ADJUVANTS	39
CHAPITRE I. <i>De l'Endoprotéinothérapie.</i>	41
Observations V et VI : cas traités par l'endoprotéinothérapie, après sérothé- rapie	45
CHAPITRE II. <i>De la Chimiothérapie....</i>	49
Observation VII : cas traité par la chimio- thérapie exclusive.....	53
Observations VIII et IX : cas traités par la chimiothérapie après sérothérapie..	56
Observations X-XI et XII : cas traités par les trois médications.....	62
CONCLUSIONS	73
CONCLUSIONS GÉNÉRALES	75
<i>Bibliographie</i>	77

